

THESIS

MUNICH

1965

Über die inotrope Wirkung
von Adrenalin
am Meerschweinchenpapillarmuskel

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
360 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

JOHANNES GEORG SCHÖBER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Über die inotrope Wirkung von Adrenalin
am Meerschweinchenpapillarmuskel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johannes Georg Schöber
aus Hannover

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. M. REITER
Korreferent: Prof. Dr. M. KIESE
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 6.4.65

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen Institut der Universität München unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Melchior Reiter in der Zeit von November 1961 bis Januar 1963 ausgeführt.

Herrn Professor Reiter möchte ich für alle Förderung, für sein reges Interesse am Fortgang der Arbeit und für seine tatkräftige Hilfe bei den vielen Schwierigkeiten von Herzen danken.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	6
<u>Methodik</u>	9
<u>Ergebnisse</u>	11
Kapitel I: Wirkung von Adrenalin auf Kontraktionskraft, Anstiegs- und Erschlaffungszeit sowie Anstiegssteilheit in Abhängigkeit von der äusseren Calciumkonzentration	11
a) bei 25°C	11
b) bei 35°C	17
Kapitel II: Die inotrope Adrenalinwirkung bei Variation der äusseren Natriumkonzentration	21
a) bei 25°C	21
b) bei 35°C	22
Kapitel III: Oszillatorische Kontraktionsphänomene des Herzmuskels unter der Einwirkung von Adrenalin	25
a) Oszillatorische Kontraktionen während der Dauer des Aktionspotentials	25
b) Oszillatorische Kontraktionen ausserhalb des Aktionspotentials (Nachkontraktionen)	35
c) Die Beeinflussung der AP-Dauer durch Adrenalin bei niedriger und hoher Calciumkonzentration	39
<u>Diskussion</u>	42
<u>Zusammenfassung</u>	51
<u>Literatur</u>	54

Einleitung

Für das Zustandekommen einer inotropen Wirkung am Herzmuskel gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: die Verlängerung der Anstiegszeit und die Steigerung der Anstiegssteilheit der Kontraktion. Über eine Steigerung der Anstiegssteilheit wirken zum Beispiel Calcium und herzwirksame Glykoside (REITER, 1963 a), Cevadin und Veratridin (REITER, 1963 c) und Erhöhung der Reizfrequenz (TRAUTWEIN u. DUDEL, 1954). Über eine Verlängerung der Anstiegszeit der Kontraktion wirken Fluorionen und die Erniedrigung der Temperatur (REITER, 1964).

Daneben gibt es noch inotrop wirkende Maßnahmen, durch die gleichzeitig die Anstiegszeit verlängert und die Anstiegssteilheit vergrößert wird. Dazu gehört die Steigerung des osmotischen Druckes. Abb.1 stellt einen Versuch dar, bei dem die Kontraktionskraft eines Papillarmuskels durch Erhöhung des osmotischen Druckes in der Außenlösung gesteigert wurde.

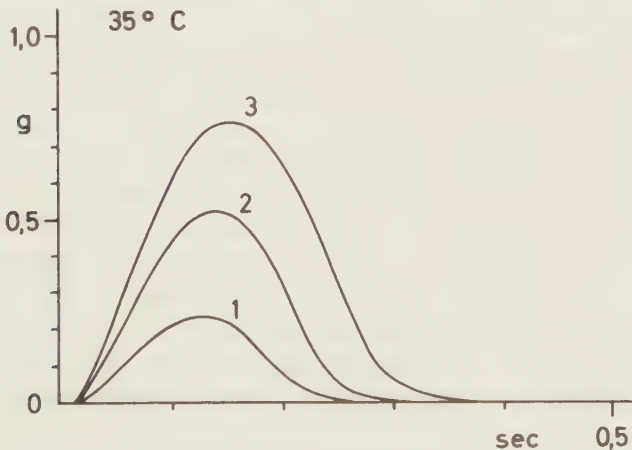


Abb.1 Isometrische Kontraktionskurven eines Papillarmuskels bei 35° und steigendem osmotischem Druck.
 1 = Krebs-Henseleit Lösung mit 3,2 mM Calcium.
 2 = 15 Min. nach Zusatz von 58 mM Saccharose.
 3 = 7 Min. nach Zusatz von 112 mM Glucose.
 Ordinate: Kraft in Gramm, Abszisse: Zeit in Sekunden.

Man sieht deutlich, daß in den Kurven 2 und 3 durch Erhöhung des osmotischen Druckes die Anstiegssteilheit vergrößert und die Anstiegszeit der Kontraktion verlängert wurde. Ähnliche Ergebnisse erhielt KOCH-WESER am Katzenvorhof. Am Katzenpapillarmuskel fand er bei positiv inotrop wirkender Erhöhung des osmotischen Druckes nur eine Steigerung der Anstiegssteilheit bei gleichbleibender Anstiegszeit.

Wie läßt sich nun die inotrope Wirkung des Adrenalins charakterisieren ?

Am Skelettmuskel vergrößert Adrenalin die Kontraktionskraft durch eine Verlängerung der Anstiegszeit bei gleichbleibender Anstiegssteilheit (GOFFART und RITCHIE, 1952). Am Herzmuskel erhöht es jedoch die Anstiegssteilheit bei unveränderter oder verkürzter Anstiegszeit (KROP, 1944), ähnlich wie Calcium und wie herzwirksame Glykoside. Man nimmt an, daß die inotrope Wirkung der Glykoside auf einer Verstärkung der physiologischen Calciumwirkung beruht, da die Beziehung zwischen Anstiegssteilheit der Kontraktion und äußerer Calciumkonzentration durch herzwirksame Glykoside parallel nach links, in den Bereich niedriger Calciumkonzentrationen hin, verschoben wird (REITER, 1963 a). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob dies auch für die inotrope Wirkung von Adrenalin am Herzmuskel gilt.

Wenn man weiß, daß eine positiv inotrop wirkende Substanz die Calciumwirkungskurve nach links verschiebt, stellt sich die Frage, auf welche Weise die celluläre Wirkung des Calciums beeinflußt wird. Für die Glykosidwirkung ergeben sich hierfür Anhaltspunkte aus der Tatsache, daß sie in ihrem Ausmaß von der äußeren Natriumkonzentration bestimmt wird (REITER, 1963 a, 1964). Es wurde daher auch der Einfluß der Natriumkonzentration auf die inotrope Adrenalinwirkung untersucht.

An Papillarmuskeln treten in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration oszillatorische Kontraktionsphänomene auf: bei hoher Calciumkonzentration treten erregungsfreie Nachkontraktionen auf (REITER, 1962 a, 1963 b), bei niedrigen Calciumkonzentrationen beobachtet man in der Erschlaffungskurve der Kontraktion die Andeutung eines zweiten Kontrak-

tionsgipfels, der sich gelegentlich deutlich gegen den ersten abhebt und noch während des Andauerns der Depolarisation auftritt (REITER, 1963 b). Falls Adrenalin die inotrope Calciumwirkung verstärkt, so müßten diese oszillatorischen Kontraktionsphänomene durch Adrenalin beeinflusst werden. Wie im folgenden beschrieben wird, ist dies tatsächlich der Fall. Und es zeigte sich, daß die oszillatorischen Kontraktionen während der Depolarisation durch Adrenalin erst richtig ausgelöst werden. Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit soll daher die oszillatorischen Kontraktionsphänomene während der Erregung näher beschreiben.

Methodik

Die Versuche wurden an Papillarmuskeln vom Meerschweinchen aus dem rechten Ventrikel durchgeführt. Die Tiere wogen zwischen 300 - 350 Gramm. Der Durchmesser der Muskeln war kleiner als 1 mm, ihre Länge im ungedehnten Zustand 3 - 4 mm. Die Muskeln wurden mit Rechteckimpulsen von 1 msec Dauer gereizt. Die Reizfrequenz betrug im allgemeinen 1 sec^{-1} . Zum Studium der oszillatorischen Kontraktionsphänomene wurde die Frequenz von 2 sec^{-1} bis $0,1 \text{ sec}^{-1}$ variiert. Die Spannung des Reizimpulses wurde knapp oberhalb der Reizschwelle eingestellt und lag meist zwischen 2 - 5 Volt. Als Suspensionsmedium wurde Krebs-Henseleit-Lösung verwendet, die etwas modifiziert war (140 mM Na^+ statt 143,3). Bei Halbierung der Natriumkonzentration wurde das fehlende NaCl durch Saccharose ersetzt. Die Calciumkonzentration wurde ohne osmotischen Ausgleich variiert. Das Muskelbad, dessen Volumen 47 ml war, wurde mit einem Gasgemisch von 95 % O_2 und 5 % CO_2 durchströmt. Die Temperatur betrug 25° oder 35° und wurde durch einen Thermostaten konstant gehalten. Zum Studium der oszillatorischen Kontraktionen wurde auch bis zu 18° abgekühlt. Die Vorspannung der isometrischen Kontraktionen betrug 400 mg. Die Muskeln kontrahierten sich zunächst in einer Lösung mit 3,2 mM Ca^{++} , bis die Kontraktionskraft gleich blieb. Nur solche Muskeln wurden gewertet, deren Kraft am Ende dieser Anfangsinkubation mindestens 320 mg betrug.

Für die intrazelluläre Ableitung der Aktionspotentiale wurden Mikroelektroden nach LING und GERARD verwendet. Die Glaskapillaren wurden zum Teil mit der Hand, zum Teil mechanisch gezogen und mit 3-molarer KCl-Lösung gefüllt. Es wurden nur Elektroden mit einem Widerstand von 10 - 25 Megohm verwendet. Für die Potentialableitung wurden die Elektrodenspitzen nach den Angaben von WOODBURY und BRADY freischwebend an einem chlorierten Silberdrähtchen von 25μ Durchmesser mit der Kathodenfolgeröhre verbunden. Durch diese Methode konnte die eingestochene Elektrode den Bewegungen des Muskels folgen. Bei Muskeln, die sich

sehr stark kontrahierten, wurde die Mikroelektrode möglichst nahe an der relativ ruhigen Muskelbasis eingestochen. Das Einstechen wurde unter Beobachtung durch ein binokulares Mikroskop ausgeführt. Die Ableitung erfolgte auf einen Kathodenstrahloszillographen. Die isometrischen Kontraktionen wurden mittels einer Transducer Röhre (RCA 5734) registriert. In den Versuchen ohne Aktionspotentialableitung wurden die Mechanogramme bei Verwendung einer Blattfeder als isometrischen Hebel optisch registriert.

Aus den Kontraktionskurven wurden gewonnen:

1. Die Kontraktionskraft F (in Gramm), die im Gipfelpunkt der Kontraktion gemessene Kraft vermindert um die Ausgangsspannung vor Reizung des Muskels,
2. Anstiegszeit t_1 und Erschlaffungszeit t_2 , gemessen in 10 % Steighöhe der Kontraktionskurve,
3. Die mittlere Anstiegssteilheit $S = F/t_1$ in g/sec, wobei F entsprechend dem Maß von t_1 um 10 % verringert ist.

Die Länge des Aktionspotentials wurde bei 90 % Repolarisation bestimmt.

Für die Herstellung der Adrenalinlösungen wurde von der Suprarenin-Hydrochloridlösung 1 : 1000 der Farbwerke Hoechst A.G. ausgegangen. Als stärkste Konzentration wurde im allgemeinen $1,5 \times 10^{-7}$ M Adrenalin verwendet, da höhere Konzentrationen meist zum Auftreten von Spontanrhythmus führten. Nur bei tiefer Temperatur (bis 25°) und hoher Calciumkonzentration konnte die Adrenalindosis bis auf $9,6 \times 10^{-6}$ M ohne spontane Erregungsbildung gesteigert werden. Dihydroouabain erhielten wir von der Hommel A.G., Zürich.

Ergebnisse

I. Wirkung von Adrenalin auf Kontraktionskraft, Anstiegs- und Erschlaffungszeit sowie Anstiegssteilheit in Abhängigkeit von der äußeren Calciumkonzentration

a) bei 25° C

Sehr charakteristisch für Adrenalin ist das rasche Einsetzen seiner inotropen Wirkung. Abb.2 stellt den zeitlichen Verlauf der inotropen Adrenalinwirkung an einem Papillarmuskel dar. Im Abstand von 30 - 40 Min. wurden der Suspensionslösung sich steigernde Dosen Adrenalin zugesetzt, ohne dazwischen auszuwaschen. Die inotrope Wirkung setzt schon nach einer halben Min. ein und erreicht nach 4 Min. ihr Maximum. Die Kontrak-

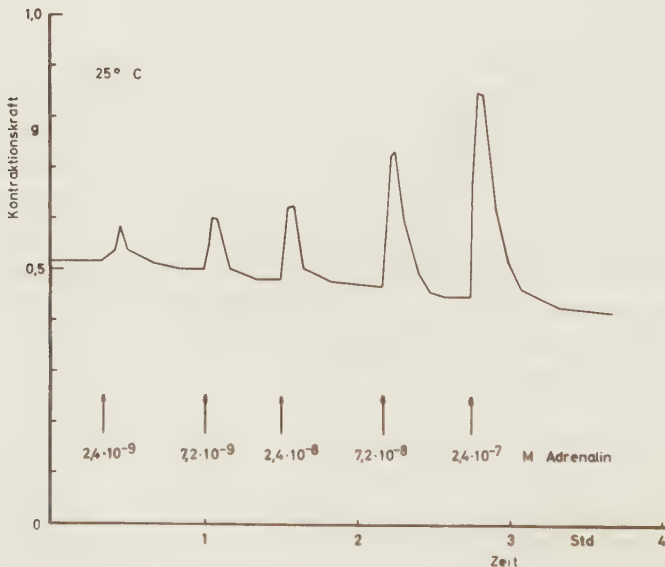


Abb.2. Der zeitliche Verlauf der inotropen Adrenalinwirkung am Papillarmuskel bei 25°, 1,2 mM Ca⁺⁺ und Reizfrequenz 1/sec. Die Pfeile deuten den Zeitpunkt der Zugabe von Adrenalin an. Ordinate: Kontraktionskraft in Gramm. Abszisse: Zeit in

tionskraft hält sich nur ca. 3 Min. an ihrem maximalen Wert, um dann innerhalb von 15 - 30 Min. bis unter das Ausgangsniveau abzusinken. Bei hohen Dosen Adrenalin dauert die Phase des Wirkungsrückganges länger an als bei niedrigen.

In anderen Versuchen wurde während der Phase des Wirkungsrückganges eine neue Dosis Adrenalin zugesetzt, und die Kontraktionskraft nahm sofort wieder zu. Das spricht dafür, daß nicht eine Hemmung der adrenergen Rezeptoren, sondern eine Abnahme der Adrenalinkonzentration für den schnellen Wirkungsrückgang verantwortlich ist. LEE und YU fanden, daß eine Stunde nach der Zugabe von Adrenalin 90 % davon abgebaut waren. Als Ursache für den schnellen Abbau halten sie die Gegenwart von Schwermetallen und die lebhafteste Durchströmung des Muskelbades mit Sauerstoff. Durch Zusatz von 10^{-5} M. EDTA konnten sie den Abbau hemmen und damit die inotrope Wirkung des Adrenalin wesentlich verlängern.

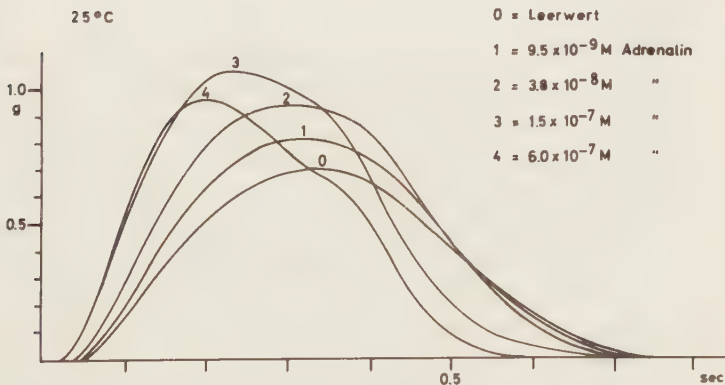


Abb.3. Die Wirkung von Adrenalin auf die isometrische Kontraktionskurve des Meerschweinchen-Papillarmuskels bei 25°, 1,2 mM Ca^{++} und Reizfrequenz 1/sec. Die Kontraktionskurven wurden 3 - 7 Min. nach Zugabe von Adrenalin in der angegebenen endlichen Konzentration gewonnen. Ordinate: Kontraktionskraft, Abszisse: Zeit.

In Abb.3 sind die Kontraktionskurven eines Papillarmuskels am Maximum der Einwirkung steigender Dosen Adrenalin übereinandergezeichnet. Die Anstiegssteilheit der Kontraktion wird bis zu der Adrenalinkonzentration $1,5 \times 10^{-7}$ M dosisabhängig vergrößert, und dementsprechend nimmt die Kontraktionskraft zu. Bei höheren Dosen Adrenalin nimmt die Kontraktionskraft jedoch wieder ab, da die Anstiegszeit bei gleichbleibender Anstiegssteilheit weiterhin verkürzt wird. Die Kontraktionskurve bei 6×10^{-7} M Adrenalin zeigt in der Erschlaffungsphase einen angedeuteten zweiten Kontraktionsgipfel. Solche zweiten Kontraktionsgipfel werden gelegentlich bei 25° und niedrigen Calciumkonzentrationen auch ohne Einwirkung von Adrenalin beobachtet (REITER, 1963 b). Die Wirkung von Adrenalin auf derartige oszillatorische Kontraktionsphänomene wird im dritten Kapitel dieser Arbeit ausführlich beschrieben.

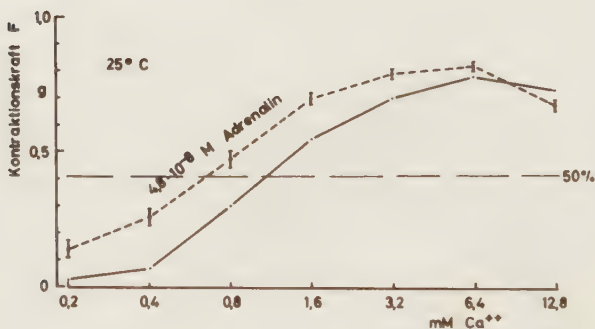


Abb.4. Die Beziehung zwischen Kontraktionskraft und äußerer Calciumkonzentration bei 25° unter der Einwirkung von Adrenalin. Mittelwerte von 12 Papillarmuskeln. 143 mM Na^+ , Reizfrequenz $1/\text{sec}$.

— = Ausgangswerte ohne Adrenalin,
 - - - = nach Adrenalin ($4,8 \times 10^{-8}$ M endl. Konzent.). Die Standarderror-Werte beziehen sich auf die Zunahme der Kontraktionskraft.

Die Abhängigkeit der inotropen Adrenalinwirkung von der äußeren Calciumkonzentration ist in Abb.4 dargestellt. Die ausgezogene Kurve zeigt die Kontraktionskraft ohne Adrenalin bei steigenden Calciumkonzentrationen (Mittelwerte von 12 Papillarmuskeln), die gestrichelte Kurve die Kontraktionskraft derselben Muskeln unter der Einwirkung von $4,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin. Man sieht, daß die Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der äußeren Calciumkonzentration auch unter Adrenalin bestehen bleibt. Die Kurve ist lediglich nach links verschoben. Während für halbe maximale Kontraktionskraft ohne Adrenalin 1,1 mM Calcium erforderlich sind, sind es unter der Einwirkung von $4,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin nur 0,6 mM Ca^{++} . Das Maximum der Calciumwirkung liegt in beiden Kurven bei etwa 6,4 mM Ca^{++} . Bei einer Natriumkonzentration von 70 mM und 25° C wurde das Maximum der Calciumwirkung bei 2,4 mM Ca^{++} ermittelt (REITER, 1963 b). Diesem Wert würde nach dem für die Kontraktionskraft maßgebenden Verhältnis $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^{+}]^2$ (WILBRANDT und KOLLER, 1948, LÜTTGAU und NIEDERGERKE, 1958, REITER, 1961) bei 140 mM Na^{+} die Calciumkonzentration 9,6 entsprechen. Da die vorliegenden Versuche bei einer anderen Einteilung der Calciumkonzentrationen durchgeführt wurden, läßt sich zunächst nicht entscheiden, ob tatsächlich ein Unterschied im Gipfelpunkt der Kurven bei den Natriumkonzentrationen 140 und 70 mM besteht. Dies würde bedeuten, daß die Kontraktionskraft des Meerschweinchenmyokards, ähnlich wie die des Rattenmyokards (REITER, 1961) bei niedriger Temperatur nicht genau vom Verhältnis $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^{+}]^2$ bestimmt wird.

Die A n s t i e g s z e i t der Kontraktion wird, wie aus Abb.5 ersichtlich, bei Erhöhung der Calciumkonzentration von 0,8 auf 3,2 mM verlängert ($P < 0,01$) und bei weiterer Erhöhung der Calciumkonzentration auf 12,8 mM verkürzt ($P < 0,001$). Die Beeinflussung der Anstiegszeit bei 143 mM Na^{+} durch die äußere Calciumkonzentration entspricht der bei 70 mM Na^{+} , wenn das Verhältnis $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^{+}]^2$ berücksichtigt wird (REITER, 1963 b, Abb.2). Die Anstiegszeiten

bei den beiden niedrigsten Calciumkonzentrationen sind länger als die bei $0,8 \text{ mM Ca}^{++}$, doch ist der Unterschied nicht signifikant, was möglicherweise damit zusammenhängt, daß genaue Meßwerte für die Anstiegszeit bei den geringen Kontraktionskräften nur schwer zu erhalten sind. Adrenalin ($4,8 \times 10^{-8} \text{ M}$) verkürzt die Anstiegszeit signifikant bei allen Calciumkonzentrationen. Damit erklärt sich die negativ inotrope Wirkung von Adrenalin bei $12,8 \text{ mM Ca}^{++}$ (Abb.4): sie beruht auf der weiteren Verkürzung der Anstiegszeit bei gleichbleibender Anstiegssteilheit (Abb.6).

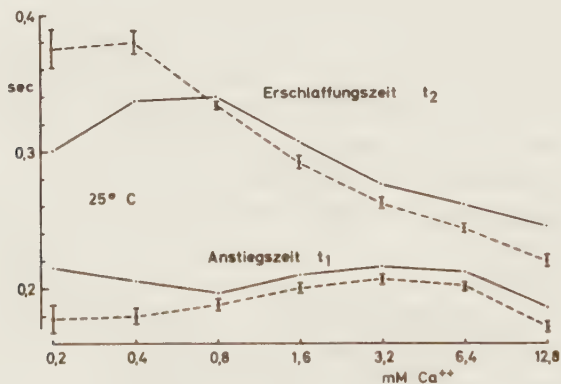


Abb.5. Der Einfluß von Adrenalin auf Anstiegszeit (t_1) und Erschlaffungszeit (t_2) bei 25° in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration. 143 mM Na^+ , Reizfrequenz $1/\text{sec}$. Dieselben Muskeln wie in Abb.4. Ordinate: Zeit in Sekunden, Abszisse: Calciumkonzentration. — = Ausgangswerte ohne Adrenalin, - - - - - = nach $4,8 \times 10^{-8} \text{ M}$ Adrenalin.

Die Erschlaffungszeit wird im Gegensatz zur Anstiegszeit schon bei Erhöhung der Calciumkonzentration über $0,8 \text{ mM}$ signifikant verkürzt. Auch bei Verringerung der Calciumkonzentration von $0,8 \text{ mM}$ auf $0,2 \text{ mM}$ nimmt die Erschlaffungszeit ab. Adrenalin ($4,8 \times 10^{-8} \text{ M}$) verkürzt die Erschlaffungszeit nur von $1,6 - 12,8 \text{ mM Ca}^{++}$. Bei den niedrigen Calciumkonzentrationen ($0,2 - 0,4 \text{ mM}$)

wird die Erschlaffungszeit durch Adrenalin verlängert. Diese Verlängerung ist darauf zurückzuführen, daß Adrenalin die bei niedrigen Calciumkonzentrationen auftretende zweite Kontraktionswelle verstärkt und gleichzeitig die Dauer des Aktionspotentials verlängert, was im dritten Kapitel dieser Arbeit näher beschrieben wird.

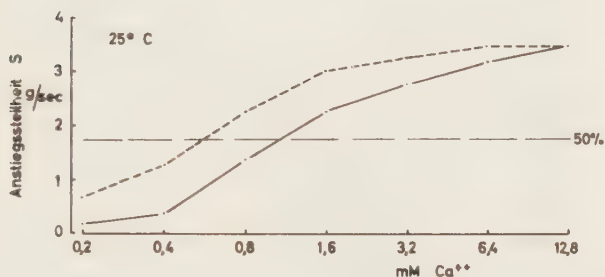


Abb. 6. Die Beziehung zwischen mittlerer Anstiegssteilheit und äußerer Calciumkonzentration bei 25° unter der Einwirkung von Adrenalin. Derselbe Versuch wie in Abb. 4 und 5. — = Ausgangswerte, - - - - - = nach $4,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin.

Da die Anstiegszeit durch Adrenalin nicht verlängert wird, kann die Zunahme der Kontraktionskraft nur durch die Vergrößerung der Anstiegssteilheit der Kontraktion erfolgen. Die Zunahme der mittleren Anstiegssteilheit durch $4,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin ist für die einzelnen Calciumkonzentrationen in Abb. 6 dargestellt. Auch die Kurve der Abhängigkeit der Anstiegssteilheit von der äußeren Calciumkonzentration wird durch Adrenalin nach links, zu niedrigeren Calciumwerten hin, verschoben.

b) bei 35 ° C

Bei 35 ° C setzt die inotrope Wirkung von Adrenalin noch schneller ein als bei 25 ° C. Schon nach 2 - 3 Minuten nach der Zugabe von Adrenalin erreicht die Kontraktionskraft ihren maximalen Wert.

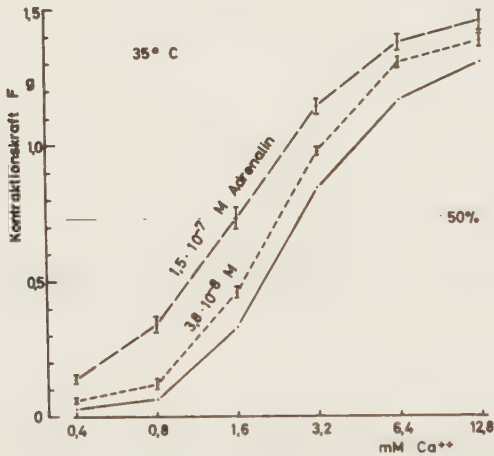


Abb.7. Wirkung von Adrenalin bei 35° auf die Beziehung zwischen Kontraktionskraft und äußerer Calciumkonzentration. [Na⁺] : 140 mM. Reizfrequenz 1 sec⁻¹. Mittelwerte von 5 Papillarmuskeln. Als maximale Kontraktionskraft (=100%) wurde der Wert bei 12,8 mM Ca⁺⁺ und 1,5 x 10⁻⁷ M Adrenalin angenommen. — : Kontraktionskraft der unbeeinflussten Muskeln; - - - - - : bei 3,8 x 10⁻⁸ M Adrenalin; . — . : bei 1,5 x 10⁻⁷ M Adrenalin.

Abb.7 zeigt die Wirkung von Adrenalin in zwei verschiedenen Konzentrationen (3,8 x 10⁻⁸ und 1,5 x 10⁻⁷ M) auf die Kontraktionskraft in Abhängigkeit von der äußeren Calciumkonzentration bei 35° C. Es handelt sich um Mittelwerte von 5 Muskeln. Die Kurven mit Adrenalin verlaufen auch hier parallel zu der unbeeinflussten Calciumkurve. Jedoch findet sich bei der höchsten Calciumkonzentration (12,8 mM) noch eine deutliche inotrope Wirkung, die der Annahme einer rei-

nen Linksverschiebung der Calciumkurve durch Adrenalin zunächst widerspricht. Doch ist dabei zu berücksichtigen, daß das Maximum der Calciumwirkung bei 12,8 mM Ca^{++} noch nicht erreicht ist. Dieses muß vielmehr bei etwa 19 mM Calcium angenommen werden, entsprechend der Lage des Maximums bei 4,8 mM Ca^{++} und 70 mM Na^+ (REITER, 1963 b, 1964).

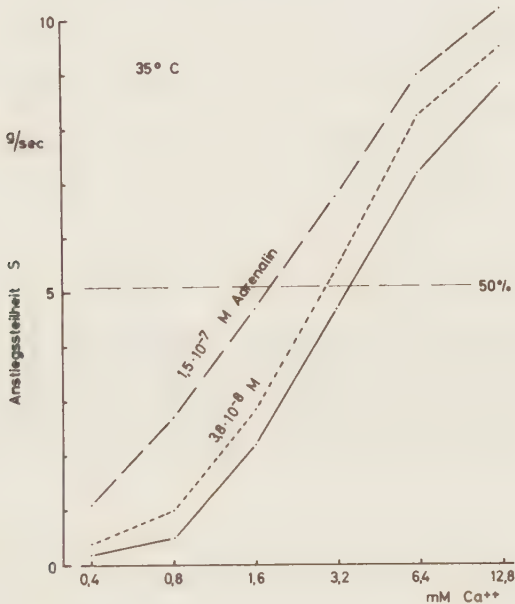


Abb. 8. Wirkung von Adrenalin auf die mittlere Anstiegssteilheit der Kontraktion in Abhängigkeit von der äußeren Calciumkonzentration bei 35°. Derselbe Versuch wie in Abb. 7.

Auch die von der Calciumkonzentration abhängige Kurve der Anstiegssteilheit wird durch Adrenalin bei 35° parallel nach links verschoben. Ebenso wie die Kontraktionskraft hat die Anstiegssteilheit bei 12,8 mM Calcium noch nicht ihren maximalen Wert erreicht, und dementsprechend zeigt Adrenalin bei 12,8 mM Ca^{++} eine deutliche Wirkung.

Das Ausmaß der Adrenalinwirkung, gemessen an der Linksverschiebung der Ca^{++} -Dosis-Wirkungskurven bei halber maxima-

ler Kontraktionskraft bzw. Anstiegssteilheit ist bei 35° nicht größer als bei 25° . (Als maximale Kontraktionskraft bzw. maximale Anstiegssteilheit wurden in den Versuchen bei 35° jeweils die bei 12,8 mM Calcium bei der höchsten Adrenalinkonzentration erhaltenen Werte angenommen.) Die Adrenalinwirkung bei 35° (Abb.7 und 8) erscheint sogar etwas geringer als die bei 25° (Abb.4 und 6). In anderen Versuchen, bei denen die inotrope Adrenalinwirkung lediglich bei Calciumkonzentrationen im mittleren Bereich der Calciumwirkungskurven von 25° und 35° (1,2 bzw. 3,2 mM) gemessen wurde, ergab sich kein signifikanter Unterschied bei beiden Temperaturen (Abb.10 und 11).

Der maximale Wert der Kontraktionskraft der Calciumwirkungskurve liegt bei 35° höher als bei 25° . Dies liegt vermutlich daran, daß zu beiden Versuchsserien verschiedene Muskelgruppen verwendet wurden. Man findet nämlich keinen signifikanten Unterschied in der maximalen Calciumwirkung auf die Kontraktionskraft bei den Temperaturen 35° und 25° , wenn der Vergleich in derselben Muskelgruppe angestellt wird (REITER, 1963 b). Dagegen ist die Anstiegssteilheit desselben Muskels bei maximaler Calciumwirkung bei 35° mehr als doppelt so groß (Q_{10} 2,2) wie bei 25° (REITER, 1963 b).

Während die Anstiegszeit (t_1) bei 25° durch Adrenalin bei allen Calciumkonzentrationen signifikant verkürzt wird (Abb.5), wird sie bei 35° durch $3,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin kaum verändert und durch $1,5 \times 10^{-7}$ M Adrenalin nur bei 6,4 mM Calcium signifikant verkürzt (Abb.9). Bei Erhöhung der Calciumkonzentration von 0,8 auf 3,2 mM wird die Anstiegszeit verlängert und bei weiterer Erhöhung der Calciumkonzentration signifikant verkürzt.

Die Erschlaffungszeit (t_2) wird jedoch auch bei 35° bei Calciumkonzentrationen über 0,8 mM durch Adrenalin verkürzt. Verkürzend wirkt hier auch die Erhöhung der Calciumkonzentration über 0,8 mM (Abb.9). Demgegenüber ist die Verlängerung der Erschlaffungszeit durch $1,5 \times 10^{-7}$ M Adrenalin bei 0,4 mM Calcium nur gering im Vergleich zu der Verlängerung durch $4,8 \times 10^{-7}$ M Adrenalin bei 25° .

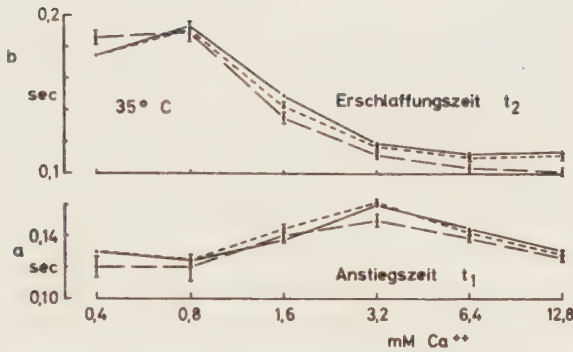


Abb.9. Die Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionszeiten bei 35° C in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration. t_1 = Anstiegszeit; t_2 = Erschlaffungszeit. Werte aus dem Versuch der Abb.7 und die gleiche Kurvenbezeichnung wie in Abb.7.

II. Die inotrope Adrenalinwirkung bei Variation der äußeren Natriumkonzentration

a) bei 25°C

In Abb.10 ist die Wirkung von Adrenalin auf die Anstiegszeit, die Erschlaffungszeit und auf die Kontraktionskraft bei zwei verschiedenen Natriumkonzentrationen (143 und 70 mM) in der Außenlösung dargestellt. Die Temperatur beträgt 25°C . Um das Verhältnis $[\text{Ca}^{++}]/[\text{Na}^+]^2$ annähernd konstant zu halten, wurde die Calciumkonzentration bei 70 mM Na^+ auf 0,4 mM Ca^{++} verringert (gegenüber 1,2 mM Ca^{++} bei 143 mM Na^+). Die beiden Dosiswirkungskurven der Kontraktionskraft sind nahezu identisch. Die inotrope Adrenalinwirkung ist demnach, im Gegensatz zur inotropen

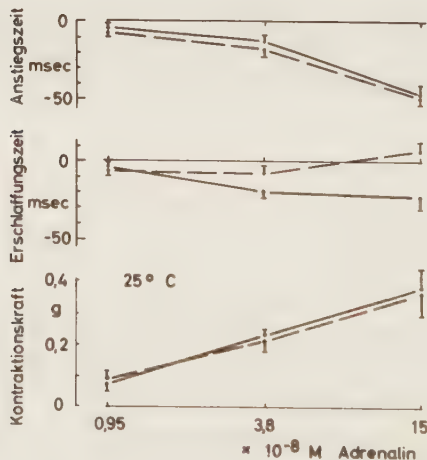


Abb.10. Die Wirkung von Adrenalin auf die Anstiegszeit, die Erschlaffungszeit und auf die Kontraktionskraft bei Variation der äußeren Natriumkonzentration. 25°C , Reizfrequenz 1/sec. — = 143 mM Na^+ und 1,2 mM Ca^{++} , Mittelwerte von 13 Papillarmuskeln
 - - - = 70 mM Na^+ (osmotischer Ausgleich mit Saccharose) und 0,4 mM Ca^{++} , Mittel von 11 Muskeln.

Glykosidwirkung (REITER, 1962 b, 1963 a), bei verminderter äußerer Natriumkonzentration nicht geringer. Auch die Anstiegszeit wird bei beiden Natriumkonzentrationen gleichmäßig und dosisabhängig verkürzt.

Die Erschlaffungszeit wird bei 1,2 mM Ca^{++} und 140 mM Na^+ durch alle drei Dosen Adrenalin verkürzt. Bei 0,4 mM Ca^{++} und 70 mM Na^+ wird die Erschlaffungszeit nur durch 0,95 und $3,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin verkürzt, durch 15×10^{-8} M Adrenalin wird sie dagegen verlängert. Diese Verlängerung ist mit dem Auftreten eines zweiten oszillatorischen Kontraktionsgipfels unter dem Einfluß der hohen Dosis Adrenalin zu erklären.

b) bei 35° C

Bei 35° C war in einer Versuchsserie bei einem Verhältnis $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^+]^2$ von $1,6 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$ die inotrope Adrenalinwirkung bei 70 mM Na^+ sogar etwas stärker als bei 140 mM Na^+ (bei $3,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin $P < 0,05$; bei $1,5 \times 10^{-7}$ M Adrenalin $P < 0,05$). Deshalb wurde in einem weiteren Versuch die inotrope Wirkung von $3,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin in zwei verschiedenen Quotienten $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^+]^2$ bei Variation der äußeren Natriumkonzentration geprüft (Abb. 11). Und zwar wurde die Adrenalinwirkung bei einer Gruppe von 11 Muskeln hintereinander bei den Quotienten $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^+]^2$ 3,2, 1,6 und schließlich wieder $3,2 \text{ mM}^{-1}$ untersucht. Im unteren Teil der Abbildung sind die Ausgangswerte der Kontraktionskraft vor Zugabe von Adrenalin aufgetragen, während die Zunahme der Kontraktionskraft nach Adrenalin im oberen Teil der Abbildung dargestellt ist. Im ersten Versuchsabschnitt liegen die Werte entsprechend der Abhängigkeit der Kontraktionskraft vom Verhältnis $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^+]^2$ nahe zusammen. Im zweiten Versuchsabschnitt ist die Kontraktionskraft der Ausgangswerte dem niedrigen Quotienten ($1,6 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$) entsprechend niedrig, allerdings ist hier die Kraft bei 70 mM Na^+ etwas größer als bei 140 mM Na^+ . Im dritten Versuchsabschnitt erreicht die Kraft der Ausgangswerte nicht mehr dieselbe Höhe wie zu Beginn bei den gleichen Quotienten;

diese Abweichung ist wahrscheinlich auf eine Ermüdung der Muskeln durch die lange Versuchsdauer zurückzuführen. Auch hier ist die Kraft bei 70 mM Na^+ etwas größer als bei 140 mM Na^+ .

Die Zunahme der Kontraktionskraft ist im ersten Versuchsabschnitt ($[\text{Ca}^{++}]/[\text{Na}^+]^2 = 3,2 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$) unabhängig von der äußeren Natriumkonzentration, im zweiten ($[\text{Ca}^{++}]/[\text{Na}^+]^2 = 1,6 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$) ist die inotrope Adrenalinwirkung bei 70 mM Na^+ signifikant größer als bei 140 mM Na^+ ($P < 0,01$). Im dritten Versuchsabschnitt (Wiederholung des ersten) ist die Zunahme der Kontraktionskraft ebenfalls bei 70 mM Na^+ größer als bei 140; allerdings ist der Unterschied nicht signifikant ($P < 0,1$).

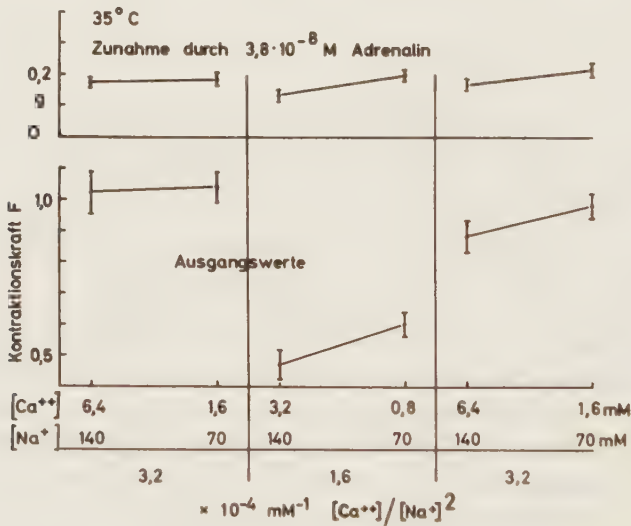


Abb. 11. Die inotrope Adrenalinwirkung bei 70 und 140 mM Na^+ bei 35°C und zwei verschiedenen Quotienten $[\text{Ca}^{++}]/[\text{Na}^+]^2$. Oben: Zunahme der Kontraktionskraft durch $3,8 \times 10^{-8} \text{ M}$ Adrenalin. Darunter: Ausgangswerte der Kontraktionskraft. Die Werte sind dem Versuchsverlauf entsprechend von links nach rechts angeordnet. Die jeweiligen Konzentrationen von Ca^{++} und Na^+ sowie die entsprechenden Quotienten $[\text{Ca}^{++}]/[\text{Na}^+]^2$ sind an der Abszisse angegeben. Mittelwerte von 11 Muskeln. Reizfrequenz 1/sec.

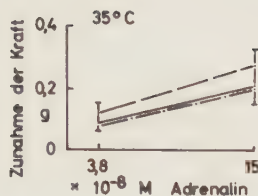


Abb.12. Die inotrope Adrenalinwirkung bei Variation der äußeren Natriumkonzentration und osmotischem Ausgleich mit Lithium oder Saccharose. Temperatur: 35° C, Reizfrequenz 1/sec, Mittelwerte von 6 Muskeln. Ordinate: Zunahme der Kraft in Gramm; Abszisse: AdrenalinKonzentration. ————— = 140 mM Na⁺, 3,2 mM Ca⁺⁺ in der Außenlösung. ----- = 70 mM Na⁺, 0,8 mM Ca⁺⁺, osmotischer Ausgleich mit Saccharose. -.-.-.-.- = 70 mM Na⁺, 0,8 mM Ca⁺⁺, osmotischer Ausgleich mit 70 mM Li⁺.

In einem weiteren Versuch wurde der Einfluß von Lithium auf die inotrope Adrenalinwirkung geprüft. Hierbei wurden 6 Papillarmuskeln nacheinander in drei verschiedenen Lösungen mit demselben Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ inkubiert :

1. bei 140 mM Natrium und 3,2 mM Calcium,
2. bei 70 mM Natrium, 0,8 mM Calcium und osmotischem Ausgleich mit Saccharose,
3. bei 70 mM Natrium, 0,8 mM Calcium und osmotischem Ausgleich mit 70 mM Lithium.

Die Ausgangswerte der Kontraktionskraft betrugen bei 140 mM Na⁺ 436 ± 54 mg, bei 70 mM Na⁺ und Saccharose 488 ± 69 mg und bei 70 mM Na⁺ und 70 mM Li⁺ 607 ± 88 mg.

Wie aus Abb.12 hervorgeht, hat der Ersatz von 70 mM Natrium durch Lithium keinen Einfluß auf die inotrope Adrenalinwirkung. Bei 70 mM Na⁺ und Saccharose wirken 3,8 und 15 x 10⁻⁸ M Adrenalin wieder etwas stärker inotrop als bei 140 mM Na⁺. Jedoch ist der Unterschied nicht signifikant.

III. Oszillatorische Kontraktionsphänomene des Herzmuskels unter der Einwirkung von Adrenalin

a) Oszillatorische Kontraktionen während der Dauer des Aktionspotentials

In den ersten beiden Kapiteln dieser Arbeit wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß bei niedrigen Calciumkonzentrationen und bei 25° die Erschlaffungszeit der Kontraktion durch Adrenalin verlängert wird. Wie im folgenden gezeigt wird, erklärt sich diese Verlängerung mit dem Auftreten oder der Verstärkung einer zweiten Kontraktionswelle durch Adrenalin. Solche zweite Kontraktionswellen können auch ohne Adrenalin bei niedriger Calciumkonzentration und bei niedriger Temperatur in der Erschlaffungsphase der Kontraktion auftreten; und zwar erscheinen sie während der Dauer eines langen Aktionspotentials (REITER, 1963 b).

Abb.13 zeigt das Mechanogramm und darüber das dazugehörige Aktionspotential eines Muskels vor und nach Zugabe einer hohen Dosis Adrenalin ($2,4 \times 10^{-6}$ M). Die übrigen Versuchsbedingungen sind so gewählt wie oben, wo wir nach Adrenalin eine Verlängerung der Erschlaffungszeit beobachteten: niedrige Calciumkonzentration (0,4 mM) und niedrige Temperatur (23° C). Schon ohne Adrenalin (Abb.13 a) ist in der Erschlaffungsphase der Kontraktionskurve eine zweite Kontraktionswelle angedeutet. Dadurch wird die Erschlaffungszeit im Vergleich zur Anstiegszeit stark verlängert. Entsprechend der niedrigen Temperatur und der niedrigen Calciumkonzentration dauert das dazugehörige Aktionspotential sehr lange, nämlich 480 msec.

Nun spritzen wir Adrenalin in das Muskelbad, und es entsteht aus der vorhin nur angedeuteten zweiten Kontraktionswelle ein zweiter kräftiger Kontraktionsgipfel, der sich deutlich gegen den ersten abhebt (Abb.13b). Die Kraft der Hauptkontraktion wird auf das Doppelte gesteigert. Zwischen den beiden Kontraktionsgipfeln

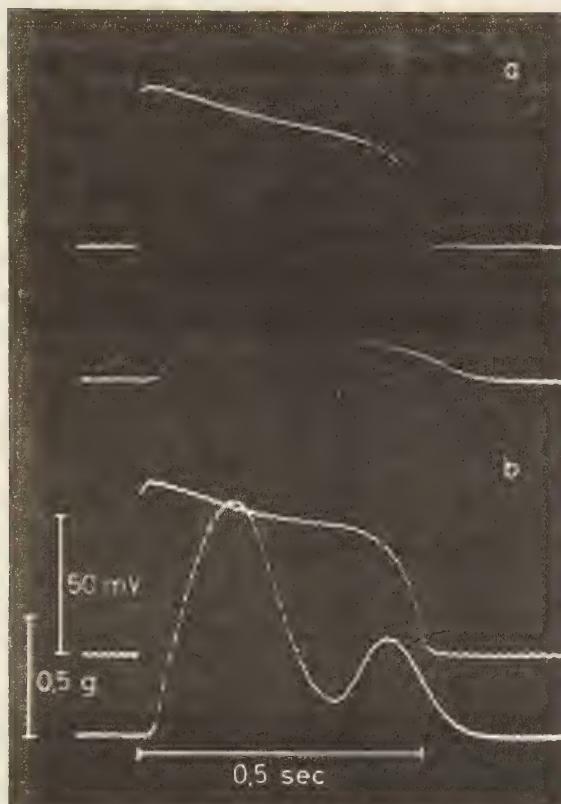


Abb.13. Verstärkung einer oszillatorischen Kontraktionswelle des Meerschweinchenpapillarmuskels während der Dauer der Depolarisation durch Adrenalin. Gleichzeitige Registrierung von Aktionspotential (jeweils obere Kurve) und Kontraktionskraft. Temperatur 23°C . Reizfrequenz 1/sec. $0,4\text{ mM Ca}^{++}$, 140 mM Na^{+} . a) ohne Adrenalin, b) 10 Minuten nach Zugabe von $2,4 \times 10^{-6}\text{ M}$ Adrenalin (endl. Konz.).

erschläft der Muskel nur unvollständig. Der Gipfel der zweiten Kontraktionswelle liegt noch während der Dauer des Aktionspotentials. Die Aktionspotentialdauer wird im Versuch der Abb.13 nicht verändert durch die Einwirkung von $2,4 \times 10^{-6}\text{ M}$ Adrenalin. In der Mehrzahl der Versuche wird sie bei niedriger Calciumkonzentration jedoch verlängert (Abb.24), wodurch die Verstärkung der zweiten Kon-

traktionswellen durch Adrenalin noch begünstigt wird.



Abb.14. Verlängerung der Oszillation und der Aktionspotentialdauer durch Verminderung der Reizfrequenz bei gleichbleibender AdrenalinKonzentration. Temperatur 19°C . $0,4\text{ mM Ca}^{++}$, 140 mM Na^{+} . a) 40 Min. nach $9,6 \times 10^{-6}\text{ M Adrenalin}$. Reizfrequenz $0,5/\text{sec}$, b) Reizfrequenz $0,125/\text{sec}$, 0,5 Min. nach dem Wechsel der Frequenz, c) gleiche Reizfrequenz wie in b, eine Min. später.

Bei weiterer Verlängerung der Aktionspotentialdauer durch Abkühlung und Verminderung der Erregungsfrequenz wird die

Zahl der Kontraktionswellen während der Erschlaffungsphase noch vermehrt. In Abb.14 sehen wir die Registrierung von demselben Muskel wie in Abb.13. Inzwischen wurde aber das Muskelbad auf 19°C abgekühlt und die AdrenalinKonzentration auf $9,6 \times 10^{-6}\text{ M}$ erhöht. Bei einer Erregungsfrequenz von $0,5/\text{sec}$ (Abb.14 a) beträgt die Aktionspotentialdauer 720 msec. Die Kraft des ersten Kontraktionsgipfels ist geringer als in Abb.13 b, was teils auf die niedrigere Reizfrequenz, teils auf die dazwischen verstrichene Versuchsdauer von 160 Minuten zurückzuführen ist; der zweite Kontraktionsgipfel ist dagegen relativ höher. Vermindern wir die Frequenz jetzt auf $0,125/\text{sec}$, so wird das Aktionspotential auf 1020 msec verlängert (Abb.14 b). Gleichzeitig läßt die Kraft der ersten Kontraktionswelle etwas nach, die zweite Kontraktionswelle nimmt zu, und es erscheint noch ein dritter, schwächerer Kontraktionsgipfel. Abb.14 b wurde eine halbe Minute nach Frequenzwechsel registriert. Wir warten noch eine Minute und registrieren dann Abb.14 c. Während dieser Minute hat sich der Muskel noch mehr auf die langsame Reizfrequenz umgestellt, und die Aktionspotentialdauer hat sich auf 1170 msec verlängert. Offensichtlich steht die gleichzeitige Verstärkung des dritten Kontraktionsgipfels mit dieser Verlängerung des Potentials im Zusammenhang. Alle drei Kontraktionsgipfel sind jetzt annähernd gleich hoch. Das Ausmaß der Erschlaffung nach den ersten beiden Kontraktionsgipfeln ist nur gering, so daß der Eindruck einer mechanischen Oszillation auf erhöhtem Spannungsniveau entsteht.

Die Abhängigkeit der Größe der oszillatorischen Kontraktionen von der Erregungsdauer geht besonders deutlich aus den Kurven der Abb.15 hervor. Hier beträgt die Reizfrequenz $0,92\text{ sec}^{-1}$. Der Muskel reagiert zwar auf jede einzelne Erregung, wie sich aus der Markierung des Reizstroms im Ruhepotential und aus den gleichmäßigen Abständen der Aufstriche der Aktionspotentiale entnehmen läßt; jedoch ist die Dauer der ausgelösten Erregungen verschieden lang. Es wechselt ein längeres Aktionspotential mit einem kürzeren ab. Die Dauer der vier Aktionspotentiale bei 90 %iger Repolarisation

beträgt: 613, 556, 625 und 544 msec. Unter den längeren Aktionspotentialen ist der zweite Kontraktionsgipfel stärker als unter den kürzeren. Bei den längeren Aktionspotentialen liegt der Fußpunkt der zweiten Kontraktion zeitlich mit dem Beginn der steilen Repolarisationsphase zusammen, bei den kürzeren Aktionspotentialen liegt er später, beim Ende der Repolarisation. Auch hier wird man jedoch annehmen müssen, daß die Auslösung der zweiten Kontraktionswelle noch während der Depolarisation der Membran stattfindet. Auch die Höhe des ersten Kontraktionsgipfels alterniert: bei den längeren Potentialen ist sie niedriger als bei den kurzen. Die verschiedene Anstiegssteilheit der ersten Kontraktionsgipfel kann, da ihr Abstand konstant ist, nur von dem Ablauf der vorhergegangenen Doppelkontraktion bestimmt sein. Dem höheren ersten Kontraktionsgipfel geht ein höherer zweiter Kontraktionsgipfel voraus und dem niedrigeren ersten Gipfel ein niedrigerer zweiter.

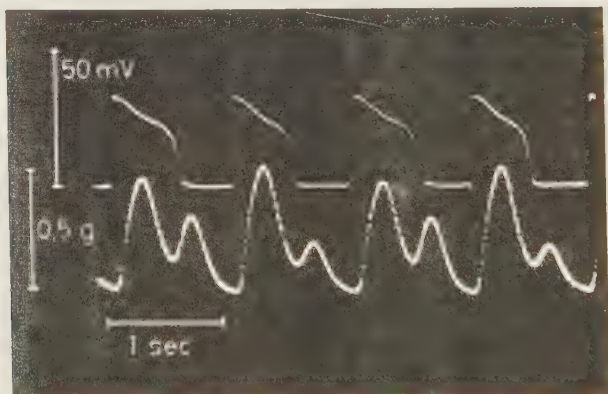


Abb.15. Der Einfluß einer alternierenden Erregungsdauer auf die Größe der oszillatorischen Kontraktionen. Reizfrequenz 0,92/sec, Temperatur 19° C, 0,4 mM Ca^{++} , 35 Min. nach $9,6 \times 10^{-6}$ M Adrenalin. Derselbe Muskel wie in Abb.14.

Im Versuch der Abb.15 folgte der Papillarmuskel, nachdem er längere Zeit mit niedrigerer Frequenz gereizt war, zunächst nicht einer höheren Erregungsfrequenz als 0,92/sec.

Mit der relativen Unerregbarkeit des Muskels bei niedriger Temperatur und höherer Frequenz hängt das Phänomen der alternierenden Aktionspotentialdauer möglicherweise zusammen. Nach einigen Minuten besserte sich die Erregbarkeit, und der Muskel folgte einer Erregungsfrequenz von 1 sec^{-1} . Die Potentialdauer nahm dabei auf 463 msec ab, und die zweiten Kontraktionswellen verschwanden.

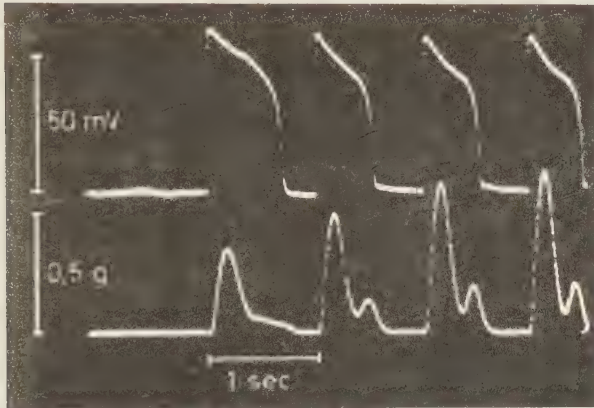


Abb.16. Die Veränderung der mechanischen Oszillationen in Abhängigkeit von der Aktionspotentialdauer bei wiederholten Erregungen nach längerer Reizpause. Temperatur 23°C ; $0,4 \text{ mM Ca}^{++}$; Reizfrequenz $1/\text{sec}$; 20 Min. nach Zugabe von $2,4 \times 10^{-6} \text{ M Adrenalin}$.

Abb.16 zeigt das Aktionspotential und das Mechanogramm von einem Muskel, der zehn Sekunden geruht hat und jetzt erneut gereizt wird. Von Erregung zu Erregung nimmt die Aktionspotentialdauer ab (675, 513, 500 und 488 msec), auch der Overshoot wird etwas verringert, gleichzeitig nimmt die Amplitude der Hauptkontraktion treppenartig zu wie auch die Größe der zweiten Kontraktionswelle. Während der Dauer der ersten Erregung läßt sich eine dritte Kontraktionswelle unterscheiden, die während der zweiten, kürzeren Erregung verschwindet. Der Abnahme der Potentialdauer mit zunehmender Zahl der Erregungen geht die Zunahme der Kontraktionskraft parallel, so daß anzunehmen ist, daß beide Vorgänge auf dieselbe durch die Wiederholung der Erregungen bedingte

Veränderung zurückzuführen sind. Die Verkürzung der Aktionspotentialdauer beim treppenartigen Anstieg der Kontraktionskraft wurde auch für das Froschherz beschrieben (NIEDERGERKE, 1956 b).

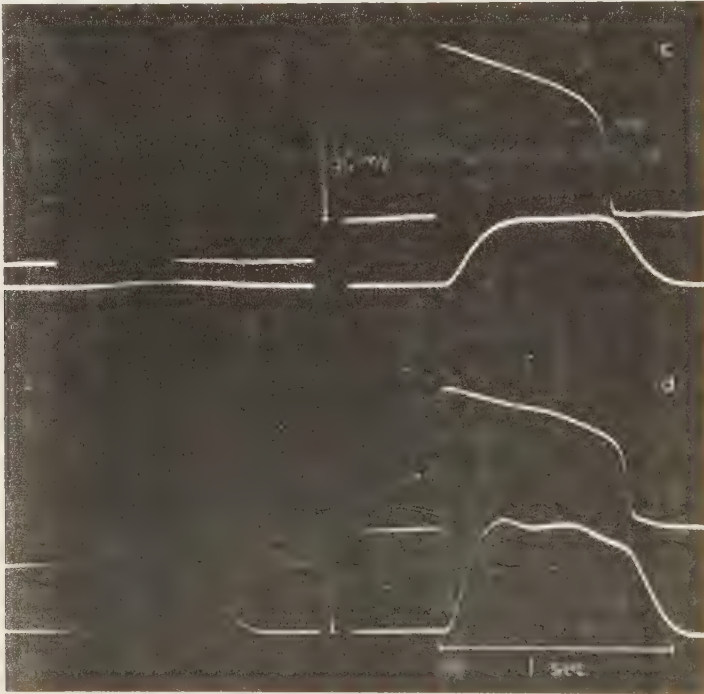


Abb.17. Kontraktionsplateau unter Adrenalin bei $0,2 \text{ mM Ca}^{++}$, 140 mM Na^+ und $21,5^\circ \text{ C}$.
a) ohne Adrenalin bei Reizfrequenz $0,5 \text{ sec}^{-1}$,
b) 40 Min. nach Zugabe von $6 \times 10^{-7} \text{ M Adrenalin}$, Reizfrequenz $0,5 \text{ sec}^{-1}$,
c) 65 Min. nach $6 \times 10^{-7} \text{ M Adrenalin}$ bei Reizfrequenz $0,125 \text{ sec}^{-1}$,
d) 7 Min. nach $1,2 \times 10^{-6} \text{ M Adrenalin}$ bei Reizfrequenz $0,125 \text{ sec}^{-1}$.
Über der Kontraktionskurve ist jeweils das dazugehörige Aktionspotential registriert.

Abb.17 zeigt einen Sonderfall, nämlich daß die verschiedenen oszillatorischen Kontraktionswellen zu einem Kontraktionsplateau verschmelzen können. Dieses Verschmelzen zu einem Plateau wurde wiederholt bei $0,2 \text{ mM Ca}^{++}$ und niedri-

ger Erregungsfrequenz beobachtet. In Abb.17 a kontrahiert sich der Muskel ohne Adrenalin bei $0,2 \text{ mM Ca}^{++}$ und einer Frequenz von $0,5 \text{ sec}^{-1}$. Die Kontraktionskraft ist der geringen Calciumkonzentration und der niedrigen Reizfrequenz entsprechend minimal. Das Aktionspotential dauert 460 msec . Durch die Zugabe von $6 \times 10^{-7} \text{ M}$ Adrenalin wird die Potentialdauer auf 595 msec verlängert und die Kontraktionskraft nimmt stark zu. (Abb.17 b). In der Erschlaffungsphase sehen wir eine zweite oszillatorische Kontraktionswelle. Verringern wir nun die Frequenz auf $0,125 \text{ sec}^{-1}$ (Abb.17 c), so wird die Potentialdauer auf 740 msec verlängert, die Kraft der ersten Kontraktionswelle nimmt ab, und beide Kontraktionswellen verschmelzen zu einem ziemlich gleichmäßig hohen und etwa 500 msec dauernden Kontraktionsplateau. Bei Zugabe einer noch stärkeren Dosis Adrenalin ($1,2 \times 10^{-6} \text{ mM}$) wird die Potentialdauer auf 820 msec verlängert, die Kontraktionskraft nimmt zu, und es lassen sich in dem Plateau jetzt drei oszillatorische Kontraktionswellen unterscheiden.

Unter stark inotrop wirkenden Konzentrationen Adrenalin beobachtet man bei tiefer Temperatur und niedriger Reizfrequenz öfters eine Art oszillatorische Treppe. Abb.18 a zeigt das Aktionspotential und darunter die Kontraktionskurve von einem Papillarmuskel eine Stunde nach der Zugabe von $9,6 \times 10^{-6} \text{ M}$ Adrenalin. Die inotrope Wirkung von Adrenalin ist schon wieder im Abklingen. In der Kontraktionskurve sehen wir drei oszillatorische Kontraktionswellen; der erste Kontraktionsgipfel ist der höchste, der zweite etwas niedriger und der dritte ist der kleinste. Geben wir nun $2,4 \times 10^{-6} \text{ M}$ Adrenalin in das Muskelbad, so wird die Kontraktionskraft des ersten Gipfels nur um 10% gesteigert, die des zweiten Gipfels um 80% und die des dritten Gipfels sogar um 250% (Abb.18 b). Dadurch kehrt sich das Verhältnis um: jetzt ist der erste Kontraktionsgipfel der niedrigste und der dritte der höchste. Die Dauer des Aktionspotentials wurde von 1030 msec (in Abb.18 a) auf 1150 msec (in Abb.18 b) verlängert. Die Reizfrequenz betrug bei beiden Registrierungen $0,125 \text{ sec}^{-1}$ und die Tem-

peratur 19° C.

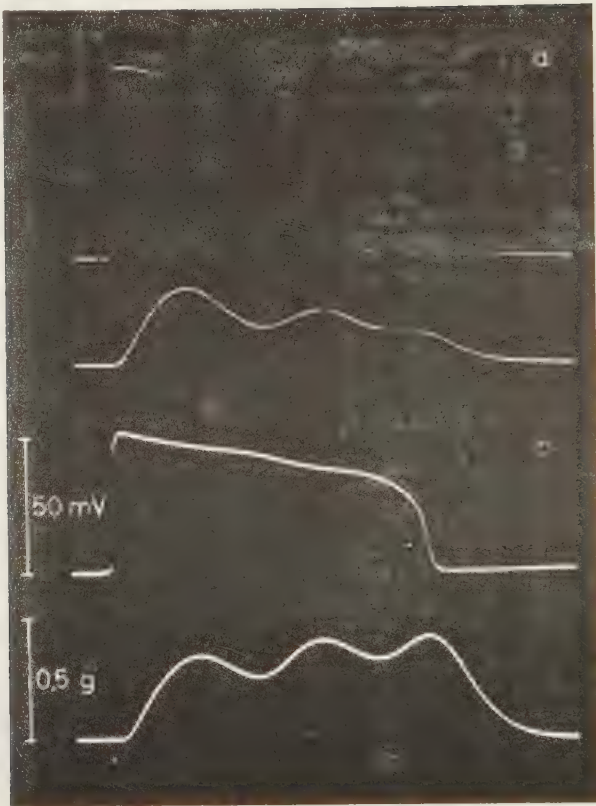


Abb.18. Entstehen einer "oszillatorischen Treppe" durch Adrenalin bei 0,4 mM Ca^{++} , 140mM Na^+ , 19° C und der Reizfrequenz 0,125/sec.
a) 60 Min. nach der Zugabe von $9,6 \times 10^{-6}$ M Adrenalin. Wirkung von Adrenalin schon im Abklingen.
b) 15 Min. nach Steigerung der Adrenalinkonzentration von Abb.18 a durch Zugabe von $2,4 \times 10^{-6}$ M Adrenalin. "Oszillatorische Treppe" in der Kontraktionskurve.

Alle bisher in diesem Kapitel beschriebenen Versuche wurden bei einer Temperatur von höchstens 23° C durchgeführt. Bei höheren Temperaturen wird die Aktionspotentialdauer verkürzt, so daß oszillatorische Kontraktionen während der Erregung nicht mehr auftreten können. Bei 35° C sieht man

in seltenen Fällen bei niedriger Calciumkonzentration und unter der Einwirkung von Adrenalin noch eine angedeutete oszillatorische Welle in der Erschlaffungskurve der Kontraktion.

Normalerweise verschwinden mechanische Oszillationen bei Erhöhung der Calciumkonzentration in der Außenlösung. Der Grund ist sicherlich die Verkürzung der Erregungsdauer bei Steigerung der Calciumkonzentration über 1,2 mM (STANLEY und REITER, 1964). Eine Ausnahme bilden extrem niedrige Temperaturen an der Grenze der Erregbarkeit der Papillarmuskeln. Bei 17° C, einer Erregungsfrequenz von 0,1/sec und 6,4 mM Ca^{++} wurden ohne Adrenalin zwei deutlich getrennte Kontraktionsgipfel während der Erregung beobachtet. Die Potentialdauer betrug hierbei 790 msec.

Da Dihydro-Ouabain bei niedrigen Calciumkonzentrationen bis zu 0,6 mM die Potentialdauer geringfügig verlängert (STANLEY und REITER, 1964), sollte es auch möglich sein, durch herzwirksame Glykoside mechanische Oszillationen während der Dauer der Erregung zu erzeugen. In zwei Versuchen bei 0,2 und 1,6 mM Ca^{++} und 23° C gelang es nicht, mechanische Oszillationen während der Erregung durch Dihydro-Ouabain hervorzurufen, obwohl dieselben Muskeln später unter der Einwirkung von Adrenalin derartige Oszillationen zeigten. Der Unterschied dürfte darin liegen, daß Adrenalin auch in den hohen Konzentrationen, die für das Auftreten mechanischer Oszillationen im allgemeinen erforderlich sind, die Aktionspotentialdauer nur wenig verkürzt (Abb.24), während hohe Dosen Dihydro-Ouabain die Potentialdauer stark verkürzen (ab 4×10^{-5} M).

Durch diese zwei Versuche ist natürlich noch nicht ausgeschlossen, ob nicht doch durch Dihydro-Ouabain auch mechanische Oszillationen während der Erregung hervorgerufen werden können.

b) Oszillatorische Kontraktionen außerhalb des Aktionspotentials (Nachkontraktionen)

Bei hohen Quotienten $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$, die sich bei Erhöhung der äußeren Calciumkonzentration und gleichzeitiger Verminderung der äußeren Natriumkonzentration erreichen lassen, treten erregungsfreie Nachkontraktionen auf (REITER, 1963 b). Diese Nachkontraktionen können auch bei niedrigeren Quotienten $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ in Abhängigkeit von der Erregungsfrequenz unter der Einwirkung herzwirksamer Glykoside entstehen (REITER, 1962 a).

Wie die übereinandergezeichneten Kontraktionskurven eines Papillarmuskels bei 9,6 mM Ca^{++} und 140 mM Na^+ in Abb.19 zeigen, treten Nachkontraktionen bei 25° und der Reizfrequenz 1 sec⁻¹ auch bei höheren Dosen Adrenalin auf. Die Adrenalinkonzentrationen 1,9 und 7,8 x 10⁻⁸ M wirken positiv inotrop durch Vergrößerung der Anstiegssteilheit bei zunehmender Verkürzung der Anstiegszeit. Bei weiterer Er-

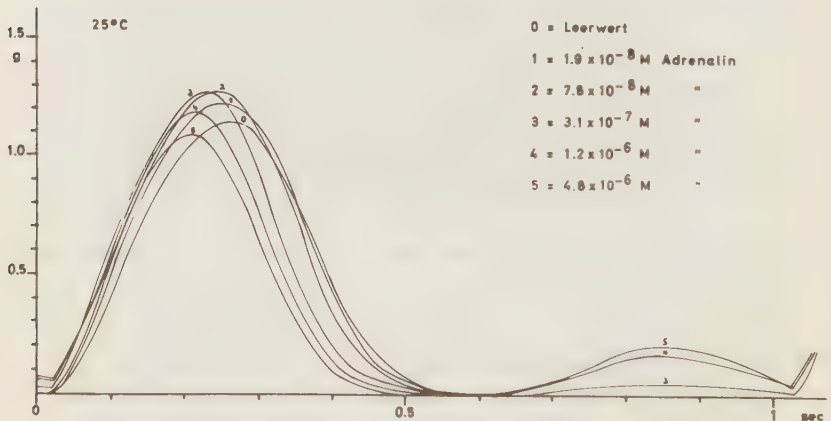
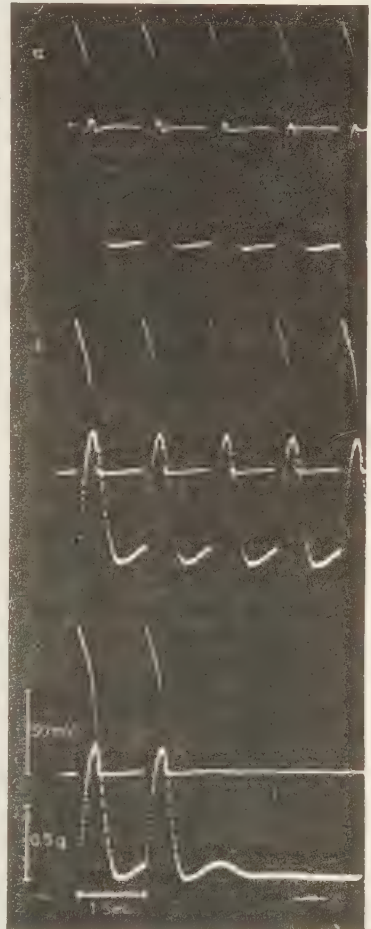


Abb.19. Auftreten von Nachkontraktionen durch Adrenalin bei hoher Calciumkonzentration. Papillarmuskel bei 25° C, 9,6 mM Ca^{++} , 140 mM Na^+ und Reizfrequenz 1/sec; isometrische Kontraktionskurven übereinandergezeichnet. Die Kurven wurden 3 - 7 Min. nach Zugabe der angegebenen Adrenalinkonzentrationen aufgenommen.

höhung der Adrenalin-konzentration nimmt die Kontraktionskraft wieder ab durch weitere Verkürzung der Anstiegszeit bei gleichbleibender Anstiegssteilheit, hierbei treten Nachkontraktionen zunehmender Größe auf. Die Tatsache, daß sich die Nachkontraktionen erst bei solchen Adrenalin-konzentrationen entwickeln, die über dem inotrop wirksamen Optimum liegen, entspricht dem Verhalten bei Steigerung der Calciumkonzentration (REITER, 1963 b).

- Abb.20. Nachkontraktionen unter Adrenalin bei gleichzeitiger Registrierung von Aktionspotential und Mechanogramm. Reizfrequenz 1/sec, Temperatur 20° C, 6,4 mM Ca^{++} , 140 mM Na^+ .
- a) ohne Adrenalin
 - b) 9 Min. nach Zugabe von 6×10^{-7} M Adrenalin
 - c) 10 Min. nach 6×10^{-7} M Adrenalin, Abschalten der Reizung nach dem zweiten Reiz im Bild.

In Abb.20 ist ein Versuch dargestellt, bei dem zusammen mit den Kontraktionskurven die Aktionspotentiale registriert sind. In Abb.a kontrahiert sich der Muskel ohne Adrenalin bei 20° C, Reizfrequenz 1/sec und bei 6,4 mM Ca^{++} . Man sieht schon jetzt ein geringes Wiederansteigen der Kontraktionsgrundlinie nach jeder Kontraktion. Nach Zugabe von 6×10^{-7} M Adrenalin (Abb.b) erscheint nach jeder Kontraktion eine deutliche Nachkontraktion. Entsprechend der um 5° niedrigeren Temperatur ist die Dauer



der Kontraktion gegenüber derjenigen in Abb.19 verlängert, und die Nachkontraktion tritt später auf, so daß die durch die elektrische Erregung ausgelöste Kontraktion auf dem Gipfel der vorhergehenden Nachkontraktion ausgelöst wird. In Abb.c wurde die elektrische Reizung nach der zweiten Erregung abgestellt. Die Nachkontraktion kann sich jetzt voll entwickeln. Aus dem Verlauf des Membranruhepotentials darüber geht deutlich hervor, daß die Nachkontraktion nicht durch ein eigenes Aktionspotential ausgelöst wird.

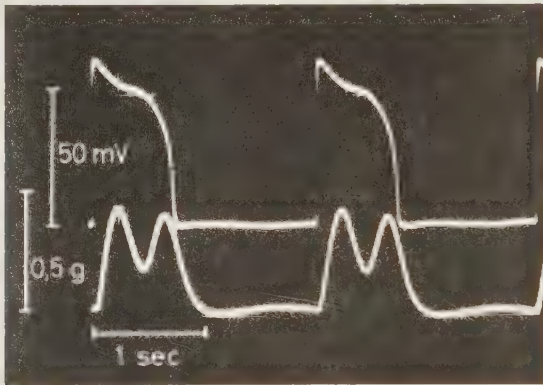


Abb.21. Gleichzeitiges Auftreten von oszillatorischen Kontraktionen während des Aktionspotentials und außerhalb des Aktionspotentials (Nachkontraktionen). Temperatur 19°C , $0,4\text{ mM Ca}^{++}$, 140 mM Na^{+} , Reizfrequenz $0,5/\text{sec}$ und $9,6 \times 10^{-6}\text{ M Adrenalin}$.

Bei Temperaturen unter 20°C beobachtet man gelegentlich auch bei niedrigen Calciumkonzentrationen und niedriger Erregungsfrequenz das Auftreten von geringen Nachkontraktionen unter der Einwirkung hoher Dosen Adrenalin.

In Abb.21 treten die erregungsfreien Nachkontraktionen zusammen mit oszillatorischen Kontraktionen während der Erregung auf. Die Temperatur beträgt hier 19°C , die Calciumkonzentration $0,4\text{ mM}$, die AdrenalinKonzentration $9,6 \times 10^{-6}\text{ mM}$ und die Reizfrequenz $0,5\text{ sec}^{-1}$.

Auch bei Erniedrigung der Reizfrequenz auf $0,125\text{ sec}^{-1}$ (Abb.22) sind die erregungsfreien Nachkontraktionen noch wahrnehmbar. Entsprechend der Verlängerung der Potential-

dauer durch Verminderung der Reizfrequenz erscheinen jetzt während jeder Erregung drei Kontraktionsgipfel.

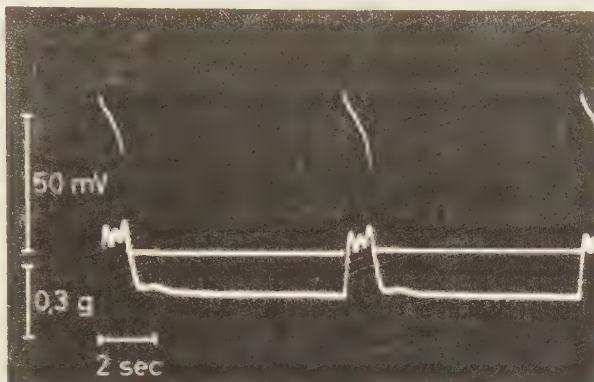


Abb.22. Gleichzeitiges Auftreten von oscillatorischen Kontraktionen während der Erregung und außerhalb der Erregung bei der Reizfrequenz 0,125/sec, 0,4 mM Ca^{++} , 19° C und $9,6 \times 10^{-6}$ M Adrenalin. Derselbe Muskel wie in Abb.21.

Auch bei 35° beobachtet man unter der Einwirkung von Adrenalin Nachkontraktionen (Abb.22), die sich lediglich durch ihre höhere Oszillationsfrequenz von den bei 19 - 25° C beschriebenen unterscheiden. Auch unter der Einwirkung herzwirksamer Glykoside wurden schon Nachkontraktionen bei

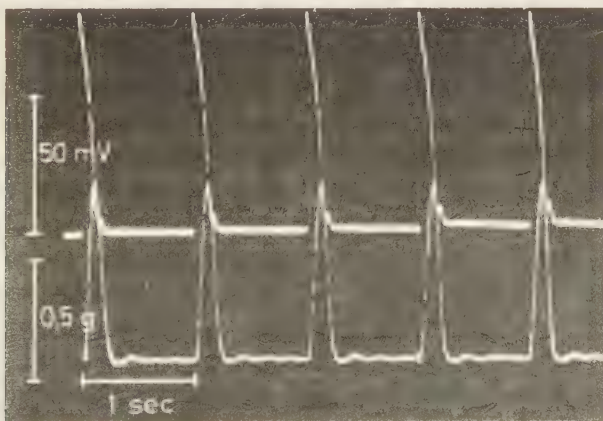


Abb.23. Nachkontraktionen unter Adrenalin bei 35° C, Reizfrequenz 1/sec, 6,4 mM Ca^{++} , 140 mM Na^+ . 15 Min. nach Zugabe von 6×10^{-7} M Adrenalin.

35° C mit einer ähnlich hohen Oszillationsfrequenz beobachtet (REITER, 1963 a).

c) Die Beeinflussung der AP-Dauer durch Adrenalin bei niedriger und hoher Calciumkonzentration

Da die Dauer des Aktionspotentials für das Entstehen der oszillatorischen Kontraktionen eine entscheidende Rolle spielt, werden wir jetzt versuchen, den Einfluß von Adrenalin auf die AP-Dauer genauer zu analysieren.

Die Befunde über die Beeinflussung der AP-Dauer durch Adrenalin an verschiedenen Herzpräparationen sind nicht einheitlich. Es wird sowohl eine Verkürzung (BROOKS et al; GILBERT et al) als auch eine Verlängerung der AP-Dauer (FURCHGOTT et al; WEBB et al) durch Adrenalin beschrieben. Aktionspotentiale, die unter der Einwirkung von DNP, NaCN (TRAUTWEIN u. SCHMIDT) oder erhöhter Kaliumkonzentration in der Außenlösung (ENGSTFELD et al) verkürzt sind, werden in der Regel durch Adrenalin wieder verlängert.

In Abb.24 ist der Einfluß von Adrenalin auf die AP-Dauer bei 35° und bei 20-23° bei verschiedenen Calciumkonzentrationen dargestellt. Und zwar wurden die Calciumkonzentrationen gewählt, die in beiden Temperaturbereichen am Anfang (0,4 mM Ca⁺⁺) und nahe dem Endpunkt der Calciumwirkungskurve liegen (9,6 bzw 3,2 mM Ca⁺⁺, siehe Abb.4 und 7). In dem Diagramm der Abb.24 wurde die Änderung der Potentialdauer (gemessen bei 90 % Repolarisation) unter der Einwirkung verschiedener Adrenalinkonzentrationen aufgetragen. Es handelt sich um Mittelwerte von je drei Muskeln bei 0,4 mM Ca⁺⁺ und je zwei Muskeln bei 3,2 bzw 9,6 mM Calcium. Aus der Abbildung geht hervor, daß die AP-Dauer bei den hohen Calciumkonzentrationen bei 35° wie auch bei 20 - 23° durch Adrenalin verkürzt wird. Bei 35° und 9,6 mM Ca⁺⁺ wird die Aktionspotentialdauer durch 6×10^{-7} M Adrenalin um 13 - 22 msec verkürzt. Dies entspricht bei einer mittleren Dauer des unbeeinflussten Ak-

tionspotentials von 145 msec einer Verkürzung um 12 %. Diese läßt sich durch Erhöhung der AdrenalinKonzentration auf $9,6 \times 10^{-6}$ M nicht steigern. Bei $20 - 23^{\circ} \text{C}$ und $3,2 \text{ mM Ca}^{++}$ verkürzen 6×10^{-7} M Adrenalin die Dauer des unbeeinflussten Aktionspotentials (265 msec) um 30 - 35 msec, d.h. ebenfalls um 12 %. Durch Erhöhung der AdrenalinKonzentration läßt sich die Potentialdauer hier noch weiter verkürzen.

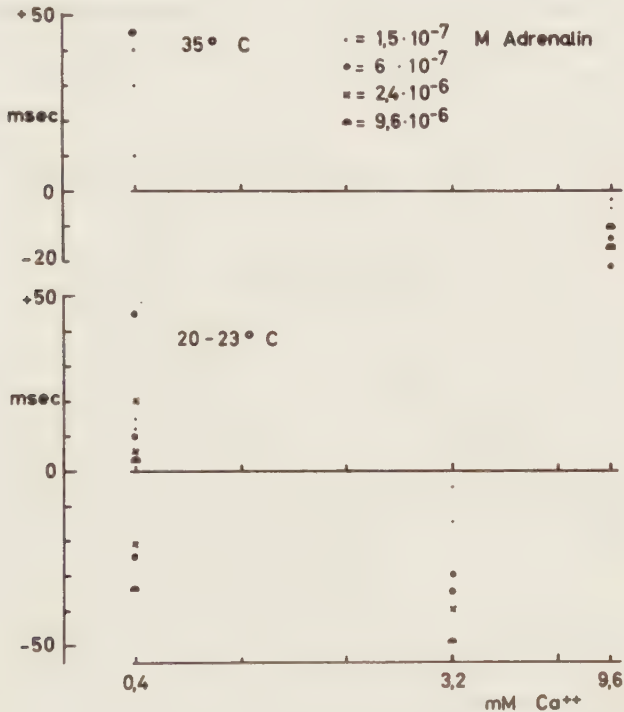


Abb. 24. Einfluß von Adrenalin auf die Aktionspotentialdauer bei 35° und $20 - 23^{\circ}$ in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration. Ordinate: Änderung der AP-Dauer bei 90 %iger Repolarisation in msec. Abszisse: Calciumkonzentration. Mittelwerte von 2 - 3 Papillarmuskeln.

Bei $0,4 \text{ mM Ca}^{++}$ kann die Einwirkung von Adrenalin auf die Potentialdauer bei 35° C nur bei den niedrigen Adrenalin-konzentrationen gemessen werden, da höhere das Auftreten eines Spontanrhythmus verursachen. Durch $1,5 \times 10^{-7} \text{ M Adrenalin}$ (in einem Versuch auch bei $6 \times 10^{-7} \text{ M}$) wird die Dauer des Aktionspotentials um $10 - 45 \text{ msec}$ verlängert. Dies entspricht bei einem mittleren Ausgangswert von 210 msec einer Verlängerung von im Mittel 14% .

Bei $20 - 23^{\circ} \text{ C}$ und $0,4 \text{ mM Ca}^{++}$ verlängert Adrenalin in den niedrigen Konzentrationen die Aktionspotentialdauer, während bei höheren auch eine Verkürzung auftritt.

Diskussion

Es mehren sich die Befunde, die dafür sprechen, daß Calciumionen eine entscheidende Rolle spielen bei der Kopplung der Membranprozesse an die Kontraktion der Myofibrillen. An glycerinextrahierten Muskelfasern bewirkt Calciumzusatz Kontraktion der Muskelfasern (BOZLER, 1952). Bringt man mittels feinsten Mikropipetten Calciumionen in das Innere der Muskelfasern, so kontrahieren sich die Myofibrillen in der Umgebung der Pipette (NIEDERGERKE, 1955). Erhöhung der Calciumionenkonzentration vergrößert die Amplitude und die Anstiegssteilheit der Kontraktur; entzieht man dem Muskel Calcium, so entwickelt sich trotz der Depolarisation der Membran durch KCl keine Kontraktur (NIEDERGERKE, 1956). Eine verstärkte Aufnahme von Calcium durch den Herzmuskel während der Erregung der Membran wurde von WINEGRAD und SHANES nachgewiesen (1962). Calciumionen aktivieren die Fibrillen-ATPase (BENDALL, 1953). Die Konzentration an freiem Calcium in der Muskelfaser beträgt etwa 2×10^{-7} M (WEBER et al., 1963). Da die Calciumkonzentration im Extrazellulärraum wesentlich höher ist, muß man allein aus diesem Grunde schon einen aktiven Transport des Calciums aus dem Intrazellulärraum heraus fordern. HASSELBACH und MAKINOSE beschrieben an Skelettmuskulatur calciumspeichernde Strukturen im endoplasmatischen Reticulum (1961).

Nach diesen Befunden könnte man für die Muskelkontraktion folgende Vorstellung entwickeln: Calciumionen werden durch die Depolarisation von der Membran in das Zellinnere freigesetzt und aktivieren dort die Fibrillen-ATPase. Auf Grund der ATP-Spaltung kontrahieren sich die Myofibrillen. Durch calciumspeichernde Strukturen werden die Calciumionen aus dem Zellinnern herausgepumpt, die Fibrillen-ATPase wird wieder inaktiv, und der Muskel erschlafft.

Wenn ein Pharmakon den physiologischen Calciummechanismus

im Sinne einer verstärkten Calciumwirkung beeinflusste, so müßte die Calciumdosiswirkungskurve nach links verschoben werden, und der Ablauf der Kontraktionskurve müßte durch dies Pharmakon ähnlich beeinflusst werden wie durch Steigerung der Calciumkonzentration.

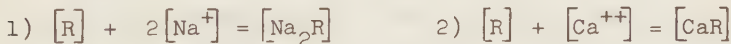
Die Versuche dieser Arbeit zeigen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (KROP, ENGSTFELD et al., SONNENBLICK), daß die Adrenalinwirkung auf die Kontraktion des Warmblütermyocards in einer Vergrößerung der Anstiegssteilheit besteht und nicht, wie beim Skelettmuskel (GOFFART und RITCHIE) in einer Verlängerung der Anstiegszeit. Die positiv inotrope Adrenalinwirkung am Herzen entspricht damit, mechanisch gesehen, derjenigen des Calciums.

Das Ausmaß der Einwirkung des Adrenalins auf Kontraktionskraft und Anstiegssteilheit bei verschiedenen Calciumkonzentrationen ist derart, daß die Wirkungskurven des Calciums nach links, zu niedrigeren Calciumkonzentrationen hin verschoben werden (Abb.4, 6, 7 und 8). Die Adrenalinwirkung kann folglich als eine Verstärkung der Calciumwirkung aufgefaßt werden. Hierin unterscheidet sie sich nicht von der inotropen Glykosidwirkung (REITER, 1963 a). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den inotropen Wirkungen des Adrenalins und der Glykoside besteht jedoch in der verschiedenen Abhängigkeit von der äußeren Natriumkonzentration. Bei einer Verminderung der Natriumkonzentration um die Hälfte ist die Zunahme von Anstiegssteilheit und Kontraktionskraft durch herzwirksame Glykoside nur halb so groß wie bei unverminderter Natriumkonzentration (REITER, 1963 a). Demgegenüber nimmt die inotrope Adrenalinwirkung bei Verringerung der äußeren Natriumkonzentration nicht ab. Bei 25° C sind die Dosis-Wirkungskurven für Adrenalin bei 140 mM und 70 mM Natrium identisch (Abb.10), bei 35° C und dem Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ $1,6 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$ ist die Adrenalinwirkung bei 70 mM Na^+ sogar etwas stärker und bei 35° C und dem Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ $3,2 \times 10^{-4} \text{ mM}^{-1}$ ist sie wieder gleich

stark, also unabhängig von der äußeren Natriumkonzentration.

Dieser Befund ist von Bedeutung für die Erforschung des zellulären Angriffsortes von Adrenalin: seit den Arbeiten von WILBRANDT u. KOLLER und NIEDERGERKE u. LÜTTGAU ist bekannt, daß die Kontraktionskraft des Herzmuskels durch das Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ in der Außenlösung bestimmt wird. Die Ergebnisse wurden am Froschherzen gewonnen. Auch am Warmblüterherzmuskel konnten diese Befunde bestätigt werden (REITER, 1962 b). Durch Calciumionen wird die Kontraktionskraft des Herzens gefördert, durch Natriumionen gehemmt. NIEDERGERKES Hypothese ist folgende: Calcium- und Natriumionen konkurrieren an der Membran um einen anionischen Rezeptor "R". Diese Na_2R - oder CaR -Verbindungen könnten trotz Sättigung mit Calcium und Natrium noch negative Ladungen tragen. Im Ruhezustand würden diese Verbindungen deshalb an die Außenseite der Membran gezogen. Während der Depolarisation würden sie jedoch zur Innenseite der Membran bewegt, könnten dort ihre Calciumionen abgeben und dadurch die Konzentration an intrazellulären, freien Calciumionen erhöhen.

Wendet man das Massenwirkungsgesetz auf die Reaktion zwischen Calcium- und Natriumionen und dem Rezeptor an, so ergibt sich:



Im Gleichgewichtszustand haben wir:

$$1) \frac{[R] \times [Na^+]^2}{[Na_2R]} = k_1 \quad 2) \frac{[R] \times [Ca^{++}]}{[CaR]} = k_2$$

Division der Gleichung 2) durch Gleichung 1) führt zu:

$$\frac{k_2}{k_1} = k = \frac{[Ca^{++}] \times [Na_2R]}{[CaR] \times [Na^+]^2} \quad \text{Durch Umformen erhält man:}$$

$$\frac{[Ca^{++}]}{[Na^+]^2} = \frac{[CaR] \times k}{[Na_2R]}$$

Aus dieser Gleichung ergibt sich eindeutig, daß CaR = die Anzahl der mit Calcium besetzten Rezeptoren abhängt vom Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ in der Außenlösung. Die Gleichung ist jedoch nur unter einer Voraussetzung anwendbar, nämlich daß die Summe von Calcium- und Natriumionen größer ist als die Anzahl der Rezeptoren. Denn nur dann kann eine Konkurrenz zwischen Calcium- und Natriumionen stattfinden. Diese Voraussetzung ist in unserem Falle sicher erfüllt:

1. Die Abhängigkeit der Kontraktionskraft vom Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ zeigt, daß eine Konkurrenz zwischen Calcium- und Natriumionen stattfindet.

2. Da wir annehmen, daß die Ca^{++} - Na^+ -Rezeptoren nur in der Zellmembran lokalisiert sind, ist ihre Menge sicher viel geringer als die Anzahl der Calcium- und Natriumionen in der gesamten Außenlösung. Dies schließt nicht aus, daß die Rezeptoren an der Membran in einer relativ hohen Konzentration vorhanden sind und daß dadurch auch das Calcium in der Zellmembran stark angereichert wird, wie WILBRANDT vermutet.

Falls ein Pharmakon über den Ca^{++} - Na^+ -Rezeptor der Membran wirken sollte, gäbe es zwei Wirkmöglichkeiten:

1. Eine Veränderung der Konstanten k

- a) im Sinne einer verstärkten Bindung des extrazellulären Calciums an den Membranrezeptor und
- b) im Sinne einer verbesserten Abgabe des Calciums vom Membranrezeptor in den Intrazellulärraum während der Depolarisation.

In diesen Fällen müßte die Wirkung des Pharmakons bei gleichen Quotienten $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ gleich stark sein.

2. Eine Vermehrung der Rezeptoren.

- a) Falls diese neuen Rezeptoren zu Calcium- und Natriumionen Affinität besitzen, so müßte das Pharmakon im selben Quotienten $[Ca^{++}] / [Na^+]^2$ gleich stark wirken.

b) Falls die neuen Rezeptoren nur mit Calcium reagieren, wäre dies eine Reaktion 1. Ordnung, und es gälte die Beziehung:

$$[R'] + [Ca^{++}] = [CaR']$$

Im Gleichgewichtszustand hätten wir:

$$\frac{[R'] \times [Ca^{++}]}{[CaR']} = k' \quad ; \quad \frac{[CaR'] \times k'}{[R']} = [Ca^{++}]$$

Und in diesem Falle sollte die inotrope Wirkung bei mehr Calcium in der Außenlösung stärker sein.

Da die inotrope Adrenalinwirkung durch die Variation der äußeren Natriumkonzentration praktisch nicht beeinflusst wird, kämen für Adrenalin als mögliche Wirkungsmechanismen in Betracht: eine verstärkte Bindung des extrazellulären Calciums an den Membranrezeptor, eine vermehrte Abgabe des Calciums vom Membranrezeptor an den Intrazellulärraum während der Erregung und schließlich die Eröffnung neuer Rezeptoren, die ebenfalls dem Ca^{++} - Na^{+} -Antagonismus gehorchen. Für das Adrenalin erscheint es besonders nahelegend, den primären Wirkungsort in der Zellmembran zu suchen. Dafür sprechen das oben beschriebene rasche Einsetzen der inotropen Wirkung (Abb.2) und die chemische Konstitution des gelösten Adrenalin. Zwischen pH 1 und 8 liegt das Adrenalinmolekül als Kation vor (ERMER, 1958, BELLEAU, 1960). Dadurch wäre eine Affinität zum negativen Membranrezeptor gut vorstellbar. Diese Calcium-Natrium-Rezeptoren könnten auch in der Wand des endoplasmatischen Reticulums liegen, welches in der Skelettmuskulatur schlauchartig die Zelle durchzieht und mit dem Extrazellulärraum in Verbindung steht (PORTER und PALADE, 1957). Neben der bisher diskutierten Wirkung an der Zellmembran käme noch eine intrazelluläre Wirkungsmöglichkeit in Frage, nämlich eine erhöhte Empfindlichkeit der Fibrillen-ATPase gegen Calciumionen durch Adrenalin. In diese Richtung deutet ein neuerer Befund von MOMMAERTS et al., wo-

nach cyclisches Adenosin-Monophosphat das kontraktile Protein für Calciumionen empfindlich machen soll. Bekanntlich verursacht aber Adrenalin nicht nur in der Leber, sondern auch im Herzmuskel die Bildung von cyclischem Adenosin-Monophosphat (RALL a. SUTHERLAND, 1958). Eine weitere Wirkung des cyclischen Adenosin-Monophosphats, nämlich die Aktivierung der Phosphorylase (SUTHERLAND a. RALL, 1960), scheint für die inotrope Wirkung von Adrenalin nicht von Bedeutung zu sein. Zwar geht die Aktivierung der Phosphorylase in vielen Fällen einher mit der Zunahme der Kontraktionskraft (KUKOVETZ et al., 1959). Aber es finden sich auch Beispiele, wo eine Steigerung der Kontraktionskraft nicht von einer erhöhten Phosphorylaseaktivität begleitet wird (BELFORD a. FEINLEIB, 1959, MAYER et al., 1959, 1963). Daher ist die Aktivierung der Phosphorylase als Begleiterscheinung der inotropen Wirkung von Adrenalin aufzufassen, nicht aber als deren Ursache.

Schließlich könnte man sich als Angriffspunkt eines inotrop wirkenden Pharmakons noch eine Hemmung der calcium-speichernden Strukturen denken, welche die Erschlaffung des Muskels hervorrufen. Bei einem derartigen Wirkungsmechanismus müßte aber die Anstiegszeit der Kontraktion verlängert werden. Das trifft für die inotrope Wirkung von Adrenalin am Herzmuskel nicht zu. Die Anstiegszeit wird bei den meisten Versuchsbedingungen unter Adrenalin sogar verkürzt, und somit scheidet diese Möglichkeit von vornherein aus.

Alle bisherigen Untersuchungen reichen noch nicht aus, um mit Sicherheit den Ort der inotropen Adrenalinwirkung anzugeben. Als denkbar und mit den heutigen Befunden vereinbar erscheinen:

1. verschiedene Wirkungsmöglichkeiten an der Zellmembran, die zu einem vermehrten Calciumeinstrom in den Intrazellulärraum während der Erregung führen würden und oben ausführlich erörtert sind und
2. eine Erhöhung der Empfindlichkeit der Fibrillen-ATPase gegen Calciumionen.

Die Versuchsergebnisse von Kapitel III zeigen, daß die inotrope Wirkung des Adrenalins sich auch auf oszillatorische Kontraktionsphänomene erstreckt, die während der Dauer eines durch niedrige Calciumkonzentrationen oder niedrige Temperaturen verlängerten Aktionspotentials auftreten (REITER, 1963 b), wie auch auf solche, die nach vollendeter Repolarisation der Membran als "Nachkontraktionen" entstehen können (REITER, 1962 a). Das Gemeinsame dieser beiden Arten von mechanischen Oszillationen ist, daß der Muskel eine einmalige Depolarisation seiner Membran mit mehreren Kontraktionsgipfeln beantwortet. Hinsichtlich der Entstehung dieser mechanischen Oszillationen ist gerade ihr Auftreten während der Dauer eines verlängerten Aktionspotentials von Bedeutung. Hier scheidet nämlich die Frage, ob der zweite Kontraktionsgipfel (Abb.13) vielleicht doch durch eine nicht gemessene Depolarisation der Membran ausgelöst wird, von vornherein von der Diskussion aus: es ist eindeutig, daß der Muskel noch depolarisiert ist. Solche oszillatorischen Kontraktionen während der Depolarisation sind auch an Präparationen anderer Warmblüterherzen beobachtet worden: KAVALER (1959) depolarisierte Herzmuskelstreifen vom Schaf oder Kalb zwei Sekunden lang durch elektrischen Strom und beobachtete während der ganzen Dauer dieser künstlichen Depolarisation eine Hauptkontraktion mit unvollständiger Erschlaffung und danach ein Plateau von oszillatorischen Kontraktionen. SCHMIDT und CHANG (1961) kühlten Purkinjefäden von Hunden innerhalb dreißig Sekunden von 36° auf 10° ab. Bei 10° C blieb das Aktionspotential auf dem Plateau stehen. Unter diesem extrem langen Potential beobachteten sie eine zweite und manchmal sogar eine dritte sehr langsame Kontraktion.

Auch an Froschherzstreifen zeigten sich in Lösungen mit 100 mM Kalium Kontrakturen, die mehr oder weniger oszillatorisch verlaufen, je nach dem Verhältnis $[Ca^{++}] / [Na^{+}]^2$ in der Außenlösung (LÜTTGAU u. NIEDERGERKE, 1958, NIEDERGERKE, 1963).

Diesen Beobachtungen ist gemeinsam, daß die Depolarisationsdauer durch geeignete Bedingungen so weit verlängert wird, daß die bei den üblichen Suspensionslösungen (mit 1 - 2 mM Ca^{++}) festgestellte Korrelation zwischen Aktionspotentialdauer und Anstiegszeit der Kontraktion (REICHEL, 1960) durchbrochen wird. In den beschriebenen Versuchen setzt die Erschlaffung des Muskels schon lange vor der Repolarisation der Membran ein. Daraus läßt sich schließen, daß die Erschlaffung der kontraktile Elemente durch einen vom Erregungsvorgang unabhängigen Prozeß gesteuert wird. Schon zu Beginn der Besprechung wurden die Strukturen zitiert, die in Skelett- wie in Herzmuskulatur unter ATP-Spaltung Calciumionen speichern können (HASSELBACH u. MAKINOSE, 1961, EBASHI u. LIPMANN, 1962) und dadurch vermutlich die Erschlaffung der kontraktile Proteine herbeiführen können. Man muß daher annehmen, daß die Arbeit dieser calciumspeichernden Strukturen vom Polarisationszustand der Membran unabhängig ist. Um das Auftreten eines zweiten oder dritten Kontraktionsgipfels während der Depolarisation zu erklären, könnte man eine rhythmische Aktivität dieser Strukturen annehmen. Dadurch käme es zu einer rhythmischen Erhöhung der intrazellulären Konzentration an freien Calciumionen, entweder durch weiteren Calciumeinstrom oder durch Freisetzung von Calcium aus den Speichern. Für die Möglichkeit einer oszillatorischen Aktivität der Calciumspeicher sprechen zwei verschiedene Befunde: eine oszillatorische ATP-Spaltung durch Fibrillen-ATPase in Anwesenheit von calciumspeichernden Strukturen (HASSELBACH u. MAKINOSE, 1961) und die Beobachtung einer oszillatorischen Abgabe von Calcium aus Froschherzstreifen während der Dauer des Aktionspotentials (WALKER et al., 1963). Auch das Auftreten von "Nachkontraktionen" wäre bei einer periodischen Aktivität der Calcium pumpenden Strukturen zu verstehen, wenn man annimmt, daß maximal gefüllte Calciumspeicher während der Hemmung ihrer Aktivität ihr Calcium wieder an den Intrazellulärraum zurückgeben können.

Eine solche intrazelluläre Freisetzung von Calcium könnte rein theoretisch das Membranpotential beeinflussen. An Papillarmuskeln sind nennenswerte Änderungen des Membranpotentials während der Nachkontraktionen nicht beobachtet worden (Abb. 20, 21, 22 und 23; REITER, 1962 a). An Vorhöfen von Meerschweinchen sahen KAUFMANN et al. (1963) oszillatorische Potentialschwankungen zusammen mit Nachkontraktionen auftreten, die ihre Ursache möglicherweise in der intrazellulären Freisetzung von Calcium aus den Calciumspeichern haben.

Eine Verstärkung dieser oszillatorischen Kontraktionen während der Depolarisation und nach erfolgter Repolarisation der Membran durch Adrenalin wäre im Einklang mit der Auffassung, daß Adrenalin die physiologische inotrope Calciumwirkung verstärkt.

Zusammenfassung

Die Wirkung von Adrenalin auf die isometrische Kontraktion des Meerschweinchen-Papillarmuskels wurde in Abhängigkeit von der äußeren Calcium- und Natriumkonzentration bei 25° und 35° C bei konstanter Reizfrequenz (1/sec) untersucht. Dabei ergab sich:

Das Maximum der inotropen Adrenalinwirkung wird schon nach zwei bis vier Minuten erreicht.

Adrenalin wirkt auf den Papillarmuskel positiv inotrop durch eine Vergrößerung der Anstiegssteilheit der Kontraktion.

Die Kurven der Abhängigkeit der Kontraktionskraft und der Anstiegssteilheit von der äußeren Calciumkonzentration werden durch Adrenalin parallel nach links, zu niedrigeren Calciumkonzentrationen hin verschoben.

Das Ausmaß der inotropen Adrenalinwirkung, gemessen an der Linksverschiebung der Kurven von Kontraktionskraft und Anstiegssteilheit bei halber maximaler Calciumwirkung ist bei 25° und 35° C annähernd gleich.

Durch Verringerung der äußeren Natriumkonzentration wird das Ausmaß der positiv inotropen Adrenalinwirkung nicht vermindert (osmotischer Ausgleich mit Saccharose oder Lithiumchlorid). Darin unterscheidet sich die inotrope Wirkung des Adrenalins von derjenigen herzwirksamer Glykoside.

Die Anstiegszeit der Kontraktion wird bei 25° bei allen Calciumkonzentrationen dosisabhängig verkürzt. Bei 35° C wird sie erst bei höheren Adrenalinkonzentrationen ($1,5 \times 10^{-7}$ M) und nur bei höheren Calciumkonzentrationen (6,4 mM) signifikant verkürzt.

Die Erschlaffungszeit der Kontraktion wird bei 25° durch

Adrenalin ($4,8 \times 10^{-8}$ M) bei den Calciumkonzentrationen 0,2 und 0,4 mM verlängert ($P < 0,001$) und bei höheren Calciumkonzentrationen (1,6 - 12,8 mM) verkürzt. Bei 35° C wird die Erschlaffungszeit bei 0,4 mM Ca^{++} durch Adrenalin ($1,5 \times 10^{-7}$ M) nur gering verlängert; bei Calciumkonzentrationen über 0,8 mM wird sie durch Adrenalin verkürzt.

Bei 25° C können bei niedrigen Calciumkonzentrationen unter der Einwirkung von Adrenalin in der Erschlaffungsphase zweite Kontraktionsgipfel auftreten. Um den Einfluß von Adrenalin auf diese mechanischen Oszillationsphänomene genauer zu studieren, wurden die isometrischen Kontraktionskurven zusammen mit den intrazellulär abgeleiteten Aktionspotentialen registriert. In diesen Untersuchungen wurde teilweise bis zu 17° C abgekühlt, die Reizfrequenz wurde zwischen 0,1/sec und 1/sec variiert, und die Calciumkonzentration wurde verändert. Dabei zeigte sich:

Bei niedriger Calciumkonzentration (0,4 mM Ca^{++} und 140 mM Na^{+}) und niedriger Temperatur (unter 25° C) tritt bei der Reizfrequenz 1/sec während der Dauer der Depolarisation in der Erschlaffungsphase öfters eine zweite Kontraktionswelle auf. Durch Adrenalin wird diese Kontraktionswelle zu einem zweiten Kontraktionsgipfel verstärkt, der sich nun neben dem ebenfalls vergrößerten ersten Kontraktionsgipfel deutlich abhebt.

Verringerung der Reizfrequenz führt unter der Einwirkung von Adrenalin neben einer weiteren Verlängerung der Aktionspotentialdauer zur Ausbildung eines dritten Kontraktionsgipfels während der Depolarisation. Zwischen den drei Kontraktionsgipfeln erschlafft der Muskel nur unvollständig.

Bei 0,2 mM Ca^{++} und der Reizfrequenz 0,125/sec können die verschiedenen oszillatorischen Kontraktionsgipfel zu einem etwa gleichmäßig hohen Kontraktionsplateau verschmelzen.

Bei hoher Calciumkonzentration ($6,4 \text{ mM Ca}^{++}$ und darüber) bewirkt Adrenalin ($3 \times 10^{-7} - 4,8 \times 10^{-8} \text{ M}$) nach erfolgter Repolarisation der Membran das Auftreten von erregungsfreien Nachkontraktionen, die bei Erhöhung des Quotienten $[\text{Ca}^{++}] / [\text{Na}^+]^2$ (durch Verringerung der äußeren Natriumkonzentration) und unter dem Einfluß herzwirksamer Glykoside ebenfalls beobachtet wurden.

Adrenalin ($6 \times 10^{-7} \text{ M}$) verkürzt die Aktionspotentialdauer bei $3,2 \text{ mM Ca}^{++}$ und $20 - 23^\circ \text{ C}$ wie auch bei $9,6 \text{ mM Ca}^{++}$ und 35° C um 12 %. Bei $0,4 \text{ mM Ca}^{++}$ verlängert Adrenalin in niedrigen Konzentrationen die AP-Dauer bei 35° und $20 - 23^\circ \text{ C}$. Höhere Adrenalinkonzentrationen ($6 \times 10^{-7} - 10^{-5} \text{ M}$) können die AP-Dauer bei $20 - 23^\circ$ auch geringgradig verkürzen.

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung am Herzmuskel wurde interpretiert als eine Verstärkung der physiologischen inotropen Calciumwirkung. Als mögliche Wirkungsmechanismen des Adrenalins wurden diskutiert: verschiedene Arten der Einwirkung auf die Zellmembran, die zu einer Erhöhung des Calciumeinstroms in die Zelle während der Erregung führen würden und eine Sensibilisierung der Fibrillen-ATPase gegenüber Calcium.

Literatur

BELFORD, J. and M.R.FEINLEIB

Phosphorylase activity of heart muscle under various conditions affecting force of contraction.

J.Pharmacol.a.Exper.Ther. 127, 257-264 (1959)

BELLEAU, B.

Relationships between agonists, antagonists and receptor sites.

Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms, London 1960, 223-245

BENDALL, I.R.

Further observations on a factor (the marsh factor) effecting relaxations of ATP-shortened muscle fibre models, and the effect of Ca and Mg ions upon it.

J.Physiol. 121, 232 (1953)

BOZLER, E.

Evidence for an ATP-actomyosin complex in relaxed muscle and its response to calcium ions.

Amer.J.Physiol. 168, 760-765 (1952)

BROOKS, C.McC., B.F.HOFFMANN, E.E.SUCKLING, O.ORIAS

Excitability of the heart.

Grune & Stratton, Inc., New York (1955)

DUDEL, J. und W.TRAUTWEIN

Elektrophysiologische Messungen zur Strophanthinwirkung am Herzmuskel.

Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 232, 393-407 (1958)

EBASHI, S. and F.LIPMANN

Adenosine-Triphosphate-linked concentration of calcium ions in a particulate fraction of rabbit muscle.

J.Cell-Biol., Vol.14 No.3, 389-400 (1962)

ENGSTFELD, G., H.ANTONI und A.FLECKENSTEIN

Die Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+ -gelähmten Frosch- und Säugetiermyokards durch Adrenalin.

Pflügers Arch.ges.Physiol. 273, 145-163 (1961)

ERMER, E.

Physikalisch-chemische Kennzeichnung von Phenyl- und Phenolalkylaminderivaten, insbesondere von Weckaminen, Sympatomimeticis und verwandten Arzneistoffen.

Inauguraldissertation, München 1958

FURCHGOTT, R.F., W.SLEATOR, jr. and DE GUBAREFF

Effects of acetylcholine and epinephrine on the contractile strength and action potential of electrically driven guinea pig atria.

J.Pharmacol. 129, 405-416 (1960)

GILBERT, I.L., G.LANGE, I.POLEVOY and C.BROOKS, McC.

Effects of vasoconstrictor agents on cardiac irritability.

J.Pharmacol. 123, 9-15 (1958)

GOFFART, M. and J.M.RITCHIE

The effect of adrenaline on the contraction of mammalian skeletal muscle.

J.Physiol. 116, 357-371 (1952)

HASSELBACH, W.

Die Bindung von Adenosindiphosphat, von anorganischem Phosphat und von Erdalkalien an die Strukturproteine des Muskels.

Biochim.Biophys.Acta 25, 562-574 (1957)

HASSELBACH, W. und M.MAKINOSE

Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels
und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.

Biochem.Z. 333, 518-528 (1961)

HASSELBACH, W. and M.MAKINOSE

ATP and active transport.

Biochem.Biophys.Res.Comm. Vol.7, No.2 (1962)

KAUFMANN, R., A.FLECKENSTEIN und H.ANTONI

Ursachen und Auslösungsbedingungen von Myokardkontrak-
tionen ohne reguläres Aktionspotential.

Pflügers Arch. 278, 435-446 (1963)

KAVALER, F.

Membrane depolarization as a cause of tension develop-
ment in mammalian ventricular muscle.

Amer.J.Physiol. 197, 968-970 (1959)

KOCH-WESER, J.

Influence of osmolarity of perfusate on contractility of
mammalian myocardium.

Amer.J.Physiol. 204, 957-962 (1963)

KREBS, H.A. und K.HENSELEIT

Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.

Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 210, 33-66 (1932)

KROP, St.

The influence of "heart stimulants" on the contraction
of isolated mammalian cardiac muscle.

J.Pharmacol.exp.Ther. 82, 48-62 (1944)

KUKOVETZ, W.R., M.E.HESS, J.SHANFELD and N.HAUGAARD

The action of sympatomimetic amines on isometric con-
traction and phosphorylase activity of the isolated

rat heart.

J.Pharmacol.exp.Ther. 127, 122-127 (1959)

LEE, K.S. and D.H.YU

Effects of epinephrine on metabolism and contraction of cat papillary muscle.

Amer.J.Physiol. 206, 525-530 (1964)

LING, G. and R.W.GERARD

The normal membrane potential of frog sartorius fibres.

J.cell.comp.Physiol. 34, 383 (1949)

LÜTTGAU, H.C. and R.NIEDERGERKE

The antagonism between Ca and Na ions on the frogs heart.

J.Physiol. 143, 486-505 (1958)

MAYER, St.E., M.COTTEN, N.C.MORAN

Dissociation of the augmentation of cardiac contractile force from the activation of myocardial phosphorylase by catecholamines.

J.Pharmacol.exp.Ther. 139, 275-282 (1963)

MAYER, St.E., and N.C.MORAN

Relationship between myocardial phosphorylase and contractile force.

Fed.Proc. 18, 419 (1959)

MOMMAERTS, W.F.H.M., K.UCHIDA and K.SERAYDARIAN

Cyclic Adenosine 3'-5' Phosphate as a regulator of the contractility of actomyosin.

Fed.Proc. 22, No.2, 1142 (1963)

NIEDERGERKE, R.

Local muscular shortening by intracellularly applied calcium.

J.Physiol. 128, 12P-13P (1955)

NIEDERGERKE, R.

The "staircase" phenomenon and the action of calcium on the heart.

J. Physiol. 134, 569-583 (1956)

NIEDERGERKE, R.

The potassium chloride contracture of the heart and its modification by calcium.

J. Physiol. 134, 585-599 (1956)

NIEDERGERKE, R. and H.C. LÜTTGAU

Antagonism between calcium and sodium ions.

Nature, London 179, 1066-1067 (1957)

NIEDERGERKE, R.

Movements of Ca^{++} in frog heart ventricles at rest and during contractures.

J. Physiol. 167, 515-550 (1963)

PORTER, K.R. and G.E. PALADE

Studies on the endoplasmic reticulum. III. Its form and distribution in striated muscle cells.

J. Biophys. Biochem. Cytol. 3, 269-300 (1957)

RALL, T.W. and W. SUTHERLAND

Formation of a cyclic adenine ribonucleotide by tissue particles.

J. Biol. Chem. 232, 1065-1076 (1958)

REICHEL, H.

Muskelphysiologie.

Springer Verlag S.150-154 (1960)

REITER, M.

Wirkung von Frequenz, Natriumentzug und Strophantin auf

Kontraktionskraft und Alkaligehalt des Herzmuskels.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 227, 300-315 (1956)

REITER, M.

Über die verschiedene Temperaturabhängigkeit der Wirkung erhöhter Ca^{++} - und verringerter Na^{+} -Konzentrationen auf die Kontraktionskraft des Rattenherzens.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 241, 171-172 (1961)

REITER, M.

Die Entstehung von "Nachkontraktionen" im Herzmuskel unter Einwirkung von Calcium und von Digitalisglykosiden in Abhängigkeit von der Reizfrequenz.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 242, 497-507 (1962 a)

REITER, M.

Die Unabhängigkeit der inotropen Glykosidwirkung vom Ca/Na-Verhältnis und ihre Abhängigkeit von der Natriumkonzentration der Aussenlösung.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 243, 339 (1962 b)

REITER, M.

Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glykosidwirkung.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 245, 487-499 (1963 a)

REITER, M.

Die isometrische Kontraktion des Meerschweinchen-Papillarmuskels in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration und der Temperatur.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 245, 551-561 (1963 b)

REITER, M.

Über die inotrope Wirkung von Veratridin und Cevadin auf den Herzmuskel.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 246, 45 (1963 c)

REITER, M.

"Electrolytes and myocardial contractility" in "Pharmacology of Cardiac Function" Editor O.KRAYER;
2nd Internat. Pharmacol. Meeting, Vol. 5, 25-42 (1964)
Pergamon Press

SCHMIDT, R.F. und J.J. CHANG

Aktionspotential und Mechanogramm von Purkinjefäden in tiefer Temperatur.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 272, 393-399 (1961)

SONNENBLICK, E.H.

Force-velocity relations in mammalian heart muscle.
Amer.J.Physiol. 202, 931 (1962)

SONNENBLICK, E.H.

Implications of muscle mechanics in the heart.
Fed.Proc. 21, 975-990 (1962)

STANLEY, J. und M.REITER

Die Wirkung von Dihydro-Ouabain auf die Aktionspotentialdauer des Meerschweinchenpapillarmuskels bei verschiedenen Calcium- und Natrium-Konzentrationen der Aussenlösung.
Arch.exp.Path.u.Pharmakol. 247, 332 (1964)

SUTHERLAND, E.W. and T.W.RALL

The relation of adenosine-3'-5'-phosphate to the action of catecholamines. A Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms. London 1960, 295-304

TRAUTWEIN, W. und J.DUDEL

Aktionspotential und Mechanogramm des Warmblüterherzmuskels als Funktion der Schlagfrequenz.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 260, 24-39 (1954)

TRAUTWEIN, W. und R.F.SCHMIDT

Zur Membranwirkung des Adrenalins an der Herzmuskelfaser.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 271, 715-726 (1960)

WALKER, J.L., jr., E.A.GREENE, M.J.PAK and V.LORBER

Phasic efflux of various ions from frog heart.
Fed.Proc. 22, 287 (1963)

WEBB, J.L. and P.B.HOLLANDER

The action of acetylcholine and epinephrine on the cellular membrane potentials and contractility of rat atrium.
Circulat.Res. 4, 332 (1956)

WEBER, A., R.HERZ and I.REISS

On the mechanism of the relaxing effect of fragmented sarcoplasmic reticulum.
J.gen.Physiol. Vol. 46/2, 679-702 (1963)

WILBRANDT, W. und H.KOLLER

Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionen-
gleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung.
Helv.Physiol.Pharmacol.Acta 6, 208-221 (1948)

WINEGRAD, S. and A.M.SHANES

Calcium flux and contractility in Guinea Pig atria.
J.gen.Physiol. 45, 371-394 (1962)

WOODBURY, J.W. and A.J. BRADY

Intracellular recording from moving tissues with a
flexible mounted ultramicroelectrode.
Science 123, 100-101 (1956)

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1937 wurde ich als Sohn des Zollsekretärs Paul Schöber und seiner Ehefrau Agnes, geb. Kinne, in Neiße (Schlesien) geboren.

Von Herbst 1943 an besuchte ich die Volksschule in Weidenau und nach der Vertreibung aus Schlesien im Mai 1946 die Volksschule in Dedensen bei Hannover. Dann ging ich zwei Jahre zur Mittelschule in Wunstorf und trat schließlich in die dritte Klasse der Lutherschule in Hannover ein, wo ich im Februar 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1957 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Ich studierte zunächst Physik, Psychologie und Geschichte. Im Sommer 1959 schrieb ich mich in der Medizinischen Fakultät der Universität München ein und bestand im April 1961 das Physikum. In den beiden folgenden Semestern war ich bei Herrn Professor Wagner und Herrn Professor Karlson Hilfsassistent für das physiologische und das physiologisch-chemische Praktikum. Im November 1961 begann ich meine Dissertationsarbeit bei Herrn Professor Reiter. Der experimentelle Teil dauerte bis Januar 1963. Im Juni 1964 bestand ich das Medizinische Staatsexamen. Während meiner Studienjahre unternahm ich Reisen nach Belgien, Frankreich, Italien, in die Schweiz, nach Wien, Berlin, Prag und nach Mitteldeutschland.

Seit dem 15. Juni 1964 bin ich als Medizinalassistent am Pharmakologischen Institut der Universität München tätig.

